UNIVERSITE DE LAUSANNE FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Directeur : Professeur L.R. Freedman

ANTICORPS DIRIGES CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM MIS EN EVIDENCE DANS LE SANG CIRCULANT DE MALADES ATTEINTS DE SARCOÏDOSE ACTIVE

THESE

préparée sous la direction du Professeur G. Favez et présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine.

par

Philippe LEUENBERGER

médecin diplômé de la Confédération Suisse, originaire de Lützelflüh (BE) et Lausanne (VD)

LAUSANNE

Offset Service de l'Ouest

1976

UNIVERSITE DE LAUSANNE FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Directeur : Professeur L.R. Freedman

ANTICORPS DIRIGES CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM MIS EN EVIDENCE DANS LE SANG CIRCULANT DE MALADES ATTEINTS DE SARCOÏDOSE ACTIVE

THESE

préparée sous la direction du Professeur G. Favez et présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine.

par

Philippe LEUENBERGER

médecin diplômé de la Confédération Suisse, originaire de Lützelflüh (BE) et Lausanne (VD)

LAUSANNE

Offset Service de l'Ouest

1976

Université de Lausanne

Faculté de Médecine

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs

G. FAVEZ & V. BONIFAS

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

"ANTICORPS DIRIGES CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM MIS EN EVIDENCE DANS LE SANG CIRCULANT DE MALADES ATTEINTS DE SARCOÏDOSE ACTIVE"

présentée par Monsieur Philippe LEUENBERGER

Médecin diplômé de la Confédération Suisse.

pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 19 mars 1976

UNIV. LEIDEN BIBL.

Le Doyen :

Prof. G. Candardjis

En hommage au Professeur G. Favez dont les suggestions ont guidé aussi bien ma revue de la littérature que mon interprétation des résultats de laboratoire. Ses critiques ont été pour moi une leçon d'exactitude et nos entretiens un cours d'humanisme. Qu'il soit remercié pour cet exemple de hautes qualités.

ANTICORPS DIRIGES CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM MIS EN EVIDENCE DANS LE SANG CIRCULANT DE MALADES ATTEINTS DE SARCOÏDOSE ACTIVE

PREMIERE PARTIE

Revue de la littérature concernant certains aspects de la sarcoïdose

I. HISTORIQUE

Il y a maintenant près d'un siècle que le premier cas de sarcoïdose fut décrit car il semble bien qu'il faille attribuer à Hutchinson l'honneur de la primauté; c'est en 1877, en effet, que parut dans "Illustrations of Clinical Surgery" une observation dénommée "Case of livid papillary psoriasis" (111). En 1898 il en fit une autre description qu'il intitula maladie de Mortimer, du nom de sa malade (112).

En 1889, Besnier (18) rapporta un cas de lupus pernio associé à une tendovaginite. Dix ans plus tard, Boeck (21) décrivit des lésions cutanées qu'il appela sarcoïdes et qu'il remarqua par la suite associées à différentes localisations viscérales.

En 1907, Bloch (20), dermatologue zurichois, fut le premier à parler du lupus pernio comme manifestation d'une maladie de système. Schaumann en 1914 (238), montra l'identité histologique du lupus pernio de Besnier et des sarcoïdes décrites par Boeck et suggéra lui aussi que l'affection ne fût pas strictement dermatologique.

Il faut encore attendre plusieurs années avant de lire une description clinique détaillée de la sarcoïdose. En 1915, Kuznitzky et Bittorf (150) furent les premiers à identifier les localisations pulmonaires et rénales de la maladie. Kienbock (1902) (141), puis Jüngling (1920) (133) découvrirent les lésions kystiques des phalanges. Tilgren (1935) (278) rattacha à la sarcoïdose le syndrome décrit par Heerfordt (1909) (98), alors que Fleischer (1910) (76) en fit de même avec celui de Mikulicz (1892); Pautrier (209, 210), puis, plus récemment, Löfgren (1946, 1953) (164, 165) laissèrent de nombreuses publications sur la sarcoïdose parachevant ainsi la description de son tableau clinique.

Si l'étude sémiologique suscita maintes controverses, la discussion étiologique en entraîna encore bien plus. Besnier (18) et Boeck (21) furent les premiers à évoquer la tuberculose comme agent causal. Löfgren (166, 167), Scadding (235, 236, 237) nuancèrent cette opinion en admettant une polyétiologie où la tuberculose ne remplissait qu'un rôle causal partiel.

Motta (192) n'hésita pas à assimiler la lèpre à la sarcoïdose; quelques auteurs, par la suite, semblèrent avoir réunis des éléments probants mais des études bactériologiques et immunologiques ultérieures firent choir cette hypothèse (169, 290). Les mycobactéries anonymes invoquées par Chapman (38, 41), le pollen de pin proposé par Cumming et Hudgins (50) purent être écartés comme agents étiologiques, de même que l'argile blanche du sud des Etats-Unis - Michael et coll. (181) et Gentry et coll. (81). L'étiologie virale - Lomholt (168), Danbolt (57) - ainsi que la théorie de la diathèse sarcoïdosique - Leider (161), Rosenthal (228) - ne sont pas encore étayées par des arguments convaincants.

Kass, Jackson et Slavin (138), en 1954, inaugurèrent une nouvelle voie d'études en formulant une explication pathogénique impliquant un mécanisme par hypersensibilité. Cette hypothèse reçut par la suite de nombreuses confirmations et réunit actuellement autour d'elle un nombre toujours croissant de chercheurs (Siltzbach (259, 261), James (127, 128, 129, 130), Lebacq (160), Turiaf (281, 284, etc.).

On ne saurait terminer l'historique de la sarcoïdose sans citer la date de 1941 et le nom de Kveim (151) dont la découverte contribua à conférer son individualité propre à la sarcoïdose. En s'inspirant de la réaction imaginée par Frei en 1925 pour le diagnostic de la lymphogranulomatose inguinale, Williams et Nickerson en 1935 (295) déclenchèrent après l'injection intradermique d'extraits de sarcoïdes cutanées une réaction cutanée visible après 24 heures et persistant une semaine. Kveim, contestant la spécificité de cette méthode et attribuant cette réaction à une altération cutanée secondaire à l'introduction de tissu étranger dans la peau, proposa une technique un peu différente (cf. chapitre III). La spécificité de ce nouveau moyen diagnostique fut attestée par une multitude de travaux ultérieurs dont les principaux furent conduits par Siltzbach et son groupe (253, 254, 255, 256, 257, 258, 260, 262). L'analyse des mécanismes de cette réaction fit progresser non seulement l'étude de la sarcoïdose mais encore celle de l'immunologie en général.

II. DEFINITION

La IIe Conférence internationale sur la sarcoïdose (Washington 1960) proposa une définition de cette maladie que les congrès internationaux ultérieurs n'ont pas jugé bon de réviser :

"Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of undetermined etiology and pathogenesis. Mediastinal and peripheral lymph nodes, lungs, liver, spleen, skin, eyes, phalangeal bones, and parotid glands are most often involved, but other organs or tissues may be affected. The Kveim reaction is frequently positive, and tuberculin-type hypersensitivities are frequently depressed. Other important laboratory findings are hypercalciuria and increased serum globulins. The characteristic appearance of epithelioid tubercles with little or no necrosis is not pathognomonic, and tuberculosis, fungal infections beryllium disease and local sarcoid reactions must be excluded. The diagnosis should be regarded as established for clinical purposes in patients who have consistent clinical features, together with biopsy evidence of epithelioid tubercles or a positive Kveim test". *

"La sarcoïdose est une maladie granulomateuse systémique d'étiologie et de pathogénie indéterminées. Le plus souvent sont atteints les ganglions lymphatiques du médiastin et de la périphérie, les poumons, le foie, la rate, la peau, les yeux, les os des phalanges, les glandes parotides, mais d'autres organes et d'autres tissus peuvent être touchés. La réaction de Kveim est souvent positive et les sensibilités de type tuberculinique sont souvent déprimées. D'autres données importantes de laboratoire sont l'hypercalciurie et l'élévation des globulines sériques. L'aspect histologique caractéristique de tubercules épithélioïdes avec nécrose peu marquée ou nulle n'est pas pathognomonique; la tuberculose, les infections fongiques, la maladie du béryllium et les réactions sarcoïdosiques locales doivent être exclues.

* Proceedings of the International Conference on Sarcoidosis, Washington 1960; Amer. Rev. Resp. Dis. 84/No 5, 1961.

Le diagnostic doit être considéré comme assuré, en pratique, chez les patients qui ont un tableau clinique compatible en même temps qu'une biopsie montrant des tubercules épithélioïdes ou un test de Kveim positif".

L'introduction du test de Kveim comme moyen diagnostique et l'exclusion du cadre de la sarcoïdose de quelques affections dont la tuberculose constituent deux éléments essentiels de cette définition.

III. METHODES DIAGNOSTIQUES

1. Test de Kveim

En raison de son intérêt, tant pratique que théorique, le test de Kveim va occuper dans notre discussion la place privilégiée qu'on lui réserve parmi les méthodes diagnostiques (160, 253, 254, 255, 256, 257, 260, 262, 284, 298).

Cette épreuve consiste en injection intradermique de 0,1-0,2 ml. d'une suspension d'un broyat purifié et titré de tissu sarcoïdien, adénopathie ou rate. Le test est positif quand il reproduit, entre la 4ème et la 6ème semaine, dans l'aire d'injection intradermique, la lésion histo-pathologique de la sarcoïdose. A la 3ème Conférence internationale sur la sarcoïdose (258), il a été démontré que les granulomes épithélioïdes constituant la papule de Kveim ont les caractéristiques non seulement histologiques mais encore histo-chimiques, ultrastructurelles et immuno-fluorescentes des granulomes trouvés dans les organes atteints de sarcoïdose. Cette observation a conduit à la suggestion que les substances et les mécanismes impliqués dans la formation du granulome de Kveim pourraient être tout à fait les mêmes que ceux qui interviennent dans la production des lésions sarcoïdiennes elles-mêmes.

La réactivité de Kveim est presque exclusivement le fait des malades souffrant de sarcoïdose récente et active ou responsable d'une atteinte multiviscérale. Elle s'acquiert probablement peu de temps avant

le moment où se manifeste la maladie, sa plus grande intensité s'observant au début des symptômes. Elle diminue à mesure de l'ancienneté de l'affection, du progrès de la guérison ou au cours des traitements cortisoniques (15). L'intradermo-réaction de Kveim peut ne rester positive que quelques mois seulement ou persister pendant 25 ans (262).

Le problème, encore très débattu actuellement, de la spécificité de la réaction de Kveim pose deux questions : l'antigène de Kveim est-il seul capable de déclencher chez un sarcoïdosique un granulome épithélioïde et la réponse à l'antigène de Kveim ne s'observe-t-elle que chez des malades atteints de sarcoïdose ?

Pour ce qui est du premier point, il faut bien reconnaître que quelques auteurs sont parvenus à obtenir chez des sarcoïdosiques des réactions cutanées obéissant aux critères admis pour celle de Kveim à l'aide de divers antigènes. Putkonen (217) y parvient avec un extrait de ganglion leucémique, ainsi qu'après injection d'un broyat d'adénopathies tuberculeuses. Kooij (147) obtient une réponse sarcoïde après usage de différents extraits tissulaires non sarcoïdiens et Gilroy (85) après injection intradermique de vaccin typhus-paratyphus. Nelson (196) n'est jamais arrivé à reproduire la réaction positive qu'il avait induite à l'aide d'un extrait de rate normale. La tuberculine paraît également capable de déclencher la réaction comme le rapporte James (126) dans 3 cas sur 200 malades testés, à moins qu'il ne s'agisse d'un comportement assez fréquent de la peau du sarcoïdien que de laisser éclore un sarcoïde sur un point de lésion cutanée, une ancienne cicatrice le plus souvent. Enfin, comme l'ont montré Lemming (163) et James (125), le BCG peut donner naissance à des nodules épithélioïdes, mais Beaumont (10) montre que cette réaction histologique est commune au sujet normal et au sarcoïdosique.

Quant à la seconde question, le déclenchement de fausses réponses positives chez des sujets non sarcoïdosiques recevant de l'antigène de Kveim n'est pas exceptionnel (61, 110, 256, 58, 227, 99). La fréquence des faux positifs varie suivant les auteurs et apparemment surtout suivant la qualité de l'antigène utilisé. Ces différences tiennent à la difficulté de lecture qu'offre la coupe microscopique et au type d'affections frappant les malades

auxquels on applique le test; en outre, si certains malades suspects de sarcoïdose s'avèrent plus tard avoir une autre affection et si le test de Kveim est positif chez eux, on parle de faux positifs, alors qu'il faudrait un contrôle autopsique complet pour exclure la sarcoïdose. Néanmoins, certaines affections semblent plus capables que d'autres de donner lieu à des réponses faussement positives. Il faut citer les affections granulomateuses en général dont la tuberculose, l'histoplasmose, la coccidioïdomycose et la lèpre (58, 99, 146), quelques néoplasies comme la leucémie (122) et le myélome (148), certaines affections auto-immunes dont le lupus érythémateux disséminé le plus souvent (24) et un petit nombre de maladies infectieuses telles les adénites cervicales non-spécifiques et la mononucléose infectieuse (122). Il convient encore de relater les articles de Mitchell et coll. (185, 188), de Karlish et coll. (137) et de Piotrowski et coll. (215) où il est montré qu'en période active de la maladie de Crohn la réaction de Kveim est positive dans 51 à 87 % des cas; la parenté entre cette affection et la sarcoïdose, ainsi suggérée, est encore renforcée par la transmissibilité de ces deux maladies à la souris après inoculation d'extraits tissulaires granulomateux crohnien et sarcoïdien (186, 187, 189) et par la positivité du test de Kveim chez une partie des souris ayant développé des lésions tant de sarcoïdose que de Crohn. A noter que ces faits n'altèrent en rien l'intérêt de la réaction de Kveim puisque la localisation à l'intestin grêle de la sarcoïdose est très exceptionnelle.

La positivité du test de Kveim dans la sarcoïdose est estimée de façon variable dans la littérature. Ainsi par exemple, dans sa série de 13 malades, Kveim (151) trouve 92 % de réponses positives, Israel et Sones (116) 26 %, Siltzbach et coll. (253, 256) dans plus des trois quarts des cas, chaque étude portant sur des sarcoïdoses actives. Malgré cette variabilité, les données de la littérature permettent cependant d'admettre que ce test jouit d'une spécificité satisfaisante (1, 14, 100, 108, 109, 115, 139, 140, 174, 197, 222, 260, 262, 274, 282, 284, 253, 254, 255, 256, 257, 258). D'ailleurs la IIème Conférence Internationale sur la sarcoïdose l'a adoptée comme moyen diagnostique, meilleure preuve de sa fiabilité.

L'inoculation de l'extrait de Kveim donne donc naissance à une lésion histologique propre à la sarcoïdose, non pas quant à son aspect microscopique mais quant à son mode d'apparition. Quelle est la nature de cette réaction ? Est-elle physicochimique ou immunitaire ? Si la première hypothèse était exacte, on expliquerait difficilement la spécificité du test de Kveim. Contre l'origine immunitaire, on a invoqué l'histologie très spéciale de la lésion; le granulome épithélioïde en effet ne ressemble ni aux réactions de sensibilité immédiate (oedème, lésions vasculaires et diapédèse, infiltration polynucléaire) ni à celle de type retardé (infiltration mononucléaire non structurée). Cependant les granulomes épithélioïdes de la bérylliose (51,52), ceux que l'on rencontre dans l'allergie au zirconium (251) et à la phénylbutazone (90) sont de façon avérée la traduction de phénomènes immunitaires de type retardé, où la transformation épithélioïde apparaît comme un phénomène secondaire. Quant au développement particulièrement lent de la lésion, il pourrait tenir à certaines propriétés de l'extrait antigénique, à sa faible hydro-solubilité en particulier.

La réalisation d'un transfert passif de la réaction de Kveim à un sujet sain vient apporter la preuve de sa nature immunitaire; en effet, ainsi est respectée une des conditions exigée par Waksman (291) dans la définition d'un mécanisme d'hypersensibilité; les autres critères requis - mise en évidence d'un phénomène immunisant et d'un temps de latence avant l'apparition de la lésion, expérience de tolérance immunitaire et présence d'une réponse anamnestique à une seconde inoculation de l'antigène - ne peuvent globalement être recueillis qu'à l'aide d'un modèle expérimental animal dont on ne dispose pas encore dans la sarcoïdose. Rogers et Haserick (227) parvinrent pour la première fois en 1954 à réaliser le transfert passif de cette réaction à un sujet sain; alors qu'ils n'obtinrent qu'un succès sur quatre tentatives, Lebacq et Verhaegen (158, 159, 160), perfectionnant la méthode, rendirent sa réalisation possible chez trois malades sur quatre, tandis que Behrend et coll. (16) remportèrent 6 succès sur 11 tests.

En conclusion, on peut affirmer que le test de Kveim consiste en une réaction immunitaire, de type cellulaire, relativement spécifique de la sarcoïdose et positive avec la plus grande fréquence dans les cas récents et les formes actives de la maladie.

2. Examens anatomo-pathologiques

Parmi toutes les méthodes diagnostiques à disposition, l'anatomo-pathologie est la seule, dans l'état actuel de nos connaissances, qui soit indispensable pour affirmer avec certitude le diagnostic de sarcoïdose. On peut recueillir des arguments histologiques spontanés, par biopsie d'un tissu envahi, ou provoqués, par l'étude microscopique d'une réaction de Kveim. Boeck (21), Schaumann (240) et Wolbach (297) ont insisté sur certains caractères différentiels, sensés permettre le diagnostic spécifique de la sarcoïdose. Mais à la lumière d'une série d'évidences, il a fallu bientôt déchanter et admettre la non-spécificité du "granulome sarcoïdien". De ce fait, le diagnostic de sarcoïdose réclame la coopération du clinicien et du pathologiste, car chacun ne peut isolément réunir les éléments nécessaires à caractériser la maladie (8).

La liste des affections capables de déclencher un granulome épithélioïde compte plus de cinquante noms et groupe des entités morbides des plus diverses : maladies bactériennes (tuberculose, lèpre, brucellose), maladies virales (griffes de chat, Nicolas-Favre, lymphogranulomatose inguinale), mycoses (histoplasmose, coccidioïdomycose), parasitoses (toxoplasmose), affections malignes (Hodgkin, adénopathie satellite d'un carcinome du col utérin), réactions à certaines substances chimiques (béryllium, silice, zirconium, phénylbutazone, moisissures de foin ou autres antigènes organiques (160, 249, 246), pour ne citer que les plus fréquentes. Les études détaillées de Refvem (221) et Lebacq (160) constituent sur ce sujet des références particulièrement utiles.

L'examen histologique est une étape si importante que l'on doit préférer aux biopsies à l'aveugle celles des organes atteints cliniquement ou radiologiquement faute de quoi son rendement risque d'être décevant.

Les ganglions et les diverses structures lymphoïdes sont les premiers atteints et méritent l'attention principale. Les localisations épitrochléenne, rétro-claviculaire droite (125) et amygdalienne (239) sont en particulier très caractéristiques. S'il a fallu une étude autopsique pour montrer l'atteinte fréquente des ganglions abdominaux (170), la localisation commune aux ganglions médiastinaux a pu être démontrée sur le vivant par médiastinoscopie et surtout par biopsie transbronchique du flanc droit de la carina (264).

Les poumons, touchés par la sarcoïdose dans 75-95 % des cas, peuvent livrer le diagnostic dans 20-25 % des cas après biopsies à l'aiguille, le prélèvement de parenchyme par thoracotomie mineure donnant encore des résultats meilleurs. Le degré de l'atteinte bronchique est difficile à déterminer car tous les cas de sarcoïdose ne subissent pas de bronchoscopie et parce que la fréquence des biopsies positives varie selon les auteurs (0 à 52 %) (160). Le prélèvement de tissu pleural ne s'impose que dans les rares cas suspects d'atteinte des plèvres (136, 160). Šimeček et coll. (266) rapportent 76 % de réponses "positives" dans les biopsies hépatiques mais ils ajoutent qu'après un bilan soigneux ils n'en retenaient que 33 %, démontrant ainsi une fois de plus l'incidence élevée des granulomes tuberculoïdes intra-hépatiques d'étiologie très diverses. Parmi les biopsies encore assez souvent pratiquées, relevons celles de la peau, des muscles (en général des jumeaux, 286), de l'estomac (Palmer (206) 10 % de réussite), du cul-de-sac conjonctival inférieur et de la muqueuse nasale (160). L'atteinte clinique d'autres organes peut conduire à leur biopsie : parotide, glandes lacrymales, épididyme, synoviale. La rate n'est que rarement utilisée comme tissu à examiner en raison du risque de l'intervention et de la haute fréquence habituelle des granulomes tuberculoïdes intraspléniques d'étiologie variée. Il est clair enfin qu'une lésion d'érythème noueux ne justifie pas l'examen microscopique puisqu'elle n'est pas constituée d'éléments granulomateux.

En dehors de l'examen microscopique des lésions sarcoïdiennes ou de celles produites par l'injection de l'antigène de Kveim, le clinicien peut avoir recours à d'autres méthodes diagnostiques qui n'ont pas la valeur souvent décisive de l'histologie mais qui servent d'indices lorsqu'elles s'insèrent dans un faisceau de faits convergents vers le même diagnostic.

3. Protéines sériques

Sans vouloir revenir sur les altérations humorales liées au trouble du métabolisme du calcium, à l'atteinte hépatique, rénale ou pulmonaire, il est important, dans le cadre de cette étude, de discuter les perturbations qui peuvent toucher les protéines sériques.

La concentration sérique en protéines totales semble assez souvent augmentée; depuis 1935, Salvesen (232) et de nombreux auteurs ont en effet signalé cette particularité (62, 97, 157, 170, 200, 201, 248, 284) alors que d'autres études ne l'ont pas relevée (79, 113, 160). Il est donc difficile de se déterminer à ce sujet, d'autant plus que la durée de pose du garrot pour la prise de sang (77, 280) et la posture (200) représentent deux causes d'incertitudes, à coup sûr non négligeables et surtout impossibles à standardiser.

Par contre, l'erreur liée à ces deux facteurs n'est plus significative lorsqu'on étudie les rapports entre fractions protéiques. Voici donc résumées les principales données électrophorétiques de la littérature caractérisant la sarcoïdose. En général, c'est une augmentation des globulines qui est observée (42), avec pour corollaire une fréquente inversion du rapport albumines/globulines (9, 5, 223); Lebacq (160), par exemple, le retrouve dans 60 % des sarcoïdoses qu'il étudie, Norberg (201) faisant remarquer que cette particularité est la plus fréquente dans les formes aiguës de la maladie. La plupart des auteurs sont en outre d'accord pour admettre que les globulines sont augmentées de façon significative au début de l'affection (116, 170, 171, 248, 281);Ingestad

et coll. (113) font exception en contestant cette affirmation sur la base d'une étude portant sur 115 cas.

L'élévation des globulines est le plus souvent liée à celle de la fraction gamma. Ainsi Fröhlich (79) retrouve dans 72 % des cas aigus et subaigus une augmentation évidente des gammaglobulines. Parmi les 246 sarcoïdoses prouvées histologiquement de leur étude, Greenberg et coll. (93), quant à eux, signalent des anomalies électrophorétiques dans 34 % des cas : les gammaglobulines sont concernées dans 14 %, les $alpha_2$-globulines dans 10 %, les $alpha_1$-globulines et les gammaglobulines dans 7 %, les bêtaglobulines dans 3 % des cas. Pour Shelton et coll. (252), le profil électrophorétique est différent puisque les anomalies touchent les gammaglobulines dans 41 %, les $apha_2$-globulines dans 34 %, les albumines dans 34 % et les bêtaglobulines dans 16 % des cas; ces chiffres sont sensiblement les mêmes en phase active et en phase chronique de la maladie. Goldstein et Israel (91), ainsi que Daddi et Gialdroni-Grassi (56), par contre, ne retrouvent pratiquement pas de différence entre malades et témoins sains. Citons enfin le travail de Turkington et Buckley (285) où il est fait mention d'une macrocryoglobulinémie comme première et prédominante manifestation de l'atteinte systémique de la sarcoïdose.

Dans l'estimation des fractions gammaglobuliniques (294), il existe de nombreuses divergences entre les auteurs. Norberg (202) observe dans les formes initiales de la sarcoïdose avec érythème noueux une élévation significative du taux des IgM et des IgA, alors que les IgG sont normales; en revanche, dans les stades plus avancés, le taux des IgG s'élève tandis que celui des IgA et des IgM décroît progressivement. Alors que Daddi et Gialdroni-Grassi (56) ne constatent que de minimes anomalies dans le groupe des IgA, Patnode et coll. (208) trouvent des taux d'IgG élevés, d'IgA et d'IgM normaux. Plus récemment, Mustakallio (195) observe une augmentation significative des IgM et de l'haptoglobine dans les phases aiguës, tandis que les IgA s'élèvent plus tard, bientôt suivies des IgG dont l'élévation persiste plus longtemps; pour Turiaf et coll. (284), les immunoglobulines les plus fréquemment augmentées sont les IgM et l'inflation la plus précoce

est celle des IgA. Goldstein et coll. (92), signalent des différences dans l'élévation des taux entre la race noire et la blanche. Celikoglu et coll. (37) de leur côté, font une observation comparable : ils trouvent une élévation des IgG chez les Noirs alors que cette fraction reste normale chez les Caucasiens; en outre, les IgA leur paraissent plus souvent augmentées chez la femme que chez l'homme.

Devant autant d'avis contraires on ne peut que retenir une élévation habituelle des gammaglobulines le plus souvent dès le premier stade de l'affection, mais il faut renoncer à vouloir dresser des corrélations entre altérations biochimiques et stades cliniques. Tout au plus peut-on croire à une rémission prochaine de la sarcoïdose lorsqu'on constate une régression spontanée d'une hypergammaglobulinémie (79). En pratique donc, l'électrophorèse ne montre rien d'autre que les modifications auxquelles on peut s'attendre en face d'un processus inflammatoire : élévation des gammaglobulines, abaissement des albumines (195).

Comme le soulignent Chrétien et Saltiel (45), ce type d'étude requiert une méthodologie précise où doit être définie la technique de laboratoire, relevés de nombreuses cotations telles que âge, sexe, race, stade de la maladie et où une série de témoins doit figurer dans l'évaluation statistique des résultats; ce n'est que lorsque chaque auteur se sera conformé à ces exigences que la description du profil électrophorétique de la sarcoïdose a quelque chance de gagner en précision.

En dehors de l'électrophorèse, l'étude des protéines sériques comprend la mise en évidence de certains anticorps et le dosage du complément; pas plus que celle-là d'ailleurs, ces recherches n'ont abouti à la description d'une caractéristique propre à la sarcoïdose.

Anticorps anti-mycobactéries atypiques : Chapman isole des anticorps anti-mycobactéries atypiques (38, 39, 40, 43) et, bien que leur mise en évidence ne soit pas rare chez ses témoins, il estime que leur taux est significativement élevé parmi les sarcoïdiens en évolution; renonçant à leur attribuer une signification étiologique, il préconise leur titra-

tion comme moyen diagnostique et comme critère évolutif, leur élévation concordant souvent avec une relance de l'affection (41). Il faut remarquer que Norlin et coll. (203), comme Bickardt et Speer (19), se sont attachés à la mesure de ces anticorps et qu'ils n'ont pas pu différencier le groupe des malades de celui des témoins sains.

Autoanticorps anti-poumon : Burrel et coll. (34, 35) parviennent à démontrer des autoanticorps anti-poumon dans certaines maladies pulmonaires telles que la tuberculose, la silicose et la sarcoïdose mais leur étude trop restreinte ne permet pas de savoir si ces affections se distinguent entre elles par des titres différents. Racoveanu et coll. (219) reprennent l'étude de ce problème en s'attachant particulièrement à l'emphysème pulmonaire et à la sarcoïdose : dans leur petit collectif, ils trouvent nettement plus souvent d'autoanticorps anti-poumon dans la sarcoïdose, mais ils ne tirent pas de conclusion faute d'une casuistique suffisante.

Test au Latex : Kundel et coll. (149) font remarquer la positivité du test au Latex dans la sarcoïdose, la kala-azar et certaines affections hépatiques chroniques en dehors de toute arthrite rhumatoïde associée; ils relèvent que tous ces sérums contiennent un taux élevé de gammaglobulines et notent une prépondérance de la réponse positive chez les femmes. Israel et coll. (117) confirment par la suite ces résultats; Muller et coll. (194) font de même et montrent en outre qu'en présence d'un test au Latex positif la réaction de Waaler-Rose reste négative. Oreskes et Siltzbach (205) attribuent ce phénomène à l'élévation d'une bêta-2M-globuline, macroprotéine justement responsable de la positivité du test au Latex dans l'arthrite rhumatoïde. Cette particularité se retrouve d'ailleurs plus fréquemment dans les sarcoïdoses actives à large envahissement pulmonaire. Toutefois il n'y a en général pas de corrélation entre stade de la maladie et positivité du test; tout au plus l'augmentation des titres serait révélatrice d'une reprise évolutive.

Anticorps anti-herpes-like-virus : Hirshaut et coll. (103) rapportent, dans 79 % des 131 sérums de sarcoïdose testés, la découverte de titres nettement élevés d'anticorps dirigés contre un virus proche de l'herpès

(dénommé de ce fait : herpes-like-virus, HLV); la sarcoïdose est ainsi la cinquième affection à présenter cette singularité puisque des titres d'anticorps anti-HLV élevés ont déjà été mesurés chez des patients atteints par la tumeur de Burkitt, la mononucléose infectieuse, le carcinome du rhinopharynx et la maladie de Crohn (103, 135).

Dosage du complément : Buckley et Nagaya (31, 32) signalent dans la sarcoïdose une élévation du complément, de même que Šimeček et coll. (267), qui ne le retrouvent augmenté qu'au début de la maladie, son taux se normalisant dans les formes chroniques ou en voie de guérison. Sheffer et coll. (250) montrent que cette élévation du complément est liée aux fractions C2, C4 et CH50.

Anticorps dirigés contre des extraits de foin moisi : Selon Pepys et coll. (212, 213), des précipitines contre des extraits de foin moisi sont démontrables à une fréquence variable suivant l'affection considérée : ainsi, le pourcentage est de 80 et plus en cas d'aspergillose et de maladie du poumon du fermier, de 32 dans la sarcoïdose, de 12 dans l'asthme et la bronchite chronique et de 7 chez le normal. Prudemment les auteurs n'attribuent pas à cette découverte de valeur étiologique, en ce qui concerne du moins la sarcoïdose.

Anticorps dirigés contre un constituant mitochondrial : Elling et Faber (65) démontrent la présence d'anticorps dirigés contre une fraction mitochondriale chez 28 % des sarcoïdiens testés et chez 4 % des témoins. En outre, à l'aide de ces anticorps ils déclenchent une fluorescence des lésions sarcoïdes, et surtout des granulomes, qui se distinguent des tissus non-sarcoïdiens par une richesse particulière en constituants mitochondriaux.

4. Activité antituberculinique du sérum sarcoïdien

Depuis quelques années, Daddi et Gialdroni-Grassi (53, 54, 55) s'attachent à démontrer l'activité antituberculinique du sérum sarcoïdien. Ils choisissent un sujet normal dont ils connaissent le niveau

seuil de la sensibilité à la tuberculine; par voie intradermique, ils injectent du sérum sarcoïdien, puis, 2 heures plus tard, ils font de même avec la dose seuil de tuberculine, injectée au même endroit. Ils mettent ainsi en évidence une activité inhibante de la cuti-réaction tuberculinique chez 85 % des sérums de sarcoïdiens, quel que soit le stade de leur affection. Spina et coll. (276) confirment ces faits et montrent de plus que l'action inhibitrice du sérum de sarcoïdien sur la réponse à la tuberculine s'étend aussi in vitro aux cultures de lymphocytes de tuberculeux.

5. Lymphocytotoxicité (LCT) du sérum sarcoïdien

C'est en 1969 que fut mise en évidence par Brun et coll. (28, 29) la lymphocytotoxicité (LCT) du sérum sarcoïdien. Plus élevée que la normale dans 95 % des cas de sarcoïdose active, la LCT diminue sous traitement cortisonique ou lors de la progression de la guérison et s'avive en cas d'aggravation. Il existe un parallélisme entre évolution de la LCT et taux des IgG, ce qui n'a rien d'étonnant puisque l'étude de la cytotoxicité de différents éluats sériques de chromatographie montre que la LCT se manifeste dans cette fraction globulinique (30). La détermination de la LCT est donc utile dans la surveillance de l'évolution de la maladie mais sa spécificité est encore à préciser puisqu'elle paraît également élevée dans des collagénoses. L'intérêt de cette découverte repose en outre sur deux éléments : le premier d'ordre étiologique, le second d'ordre pathogénique; en effet, d'une part ce phénomène ne se retrouve jamais chez les tuberculeux et d'autre part il tend à montrer que la sarcoïdose constitue un syndrome avec auto-immunisation antilymphocytaire.

6. Lyse leucocytaire induite par l'antigène de Kveim

Sans vouloir revenir sur la difficile question de la cytolyse spécifique déclenchée par la tuberculine, largement discutée par Lebacq (160), il convient toutefois de noter l'étude de Patnode et coll. (207);

on y démontre l'action leucocytolytique d'un extrait de rate sarcoïdienne sur les globules blancs provenant de malades atteints de sarcoïdose et manifestant une réaction de Kveim positive. Ce phénomène n'est pas reproductible avec des leucocytes de malades à réaction de Kveim négative ni avec des sujets sains.

7. Transfert passif à l'animal de l'hypersensibilité à la tuberculine

Šimeček (265) pratique chez le cobaye une injection intra-péritonéale de cellules ganglionnaires intra-thoraciques prélevées par ponction transbronchique en cours de bronchoscopie; 1 et 3 jours après l'injection, il mesure le degré d'hypersensibilité tuberculinique des cobayes injectés. La sensibilisation passive est la même à partir des cellules des tuberculeux que des sarcoïdiens : par contre les cas d'adénopathies d'autres étiologies ont donné lieu à une sensibilisation nettement moindre. Ces résultats, quelque peu surprenants, sont interprétés comme une preuve de l'étiologie tuberculeuse des sarcoïdoses étudiées dans ce collectif; pour l'auteur, ils servent de base à une méthode de diagnostic certes assez rapide mais qui ne différencie pas tuberculose et sarcoïdose !

8. Immunochimie du granulome sarcoïdien

Par immunofluorescence, on parvient à démontrer, au sein du granulome sarcoïdien, l'existence de dépôts anormaux de fibrinogène (258, 293), de certains composants du complément (293) et surtout de gamma-globulines IgA, IgG, IgM (292, 293) et IgD (64).

9. Excrétion urinaire d'hydroxyproline

L'hydroxyproline, un des constituants du tissu conjonctif, peut être dosé dans l'urine ce qui permet une évaluation du métabolisme collagène. Massaro et coll. (179) montrent que l'excrétion de ce constituant est nettement plus élevé parmi les malades atteints de sarcoï-

dose active que chez les sujets sains normaux ou frappés d'une sarcoïdose chronique. En outre, la guérison de la maladie s'accompagne d'une baisse du taux urinaire de ce corps (cependant l'élimination de ce produit varie beaucoup selon l'âge des sujets). Ne réunissant donc pas les critères de spécificité qu'on attend d'une méthode de diagnostic, ce dosage est au moins utile pour évaluer le cours de l'affection.

10. Activité enzymatique de la collagène-peptidase

L'évaluation du métabolisme collagène est également possible en dosant l'activité de la collagène-peptidase. Dans la sarcoïdose Stojan et coll. (277) la trouve élevée pendant la phase active de la maladie puis décroissante pendant la période de régression ou en cours de traitement.

11. Test à la métopyrone

En 1964, le test à la métopyrone est proposé par Brun et coll. (26) comme moyen diagnostique : dans 80 % des cas de sarcoïdose récente, cette épreuve révèle une augmentation des réserves hypophysaires en ACTH, d'autant plus accrue que la maladie est plus invétérée et disparaissant progressivement au moment de la guérison ou dans les formes anciennes stabilisées. Nielson (198) ne confirme pas ces faits, jetant un discrédit, au moins anglo-saxon, sur cette méthode; précisons que la contradiction entre ces résultats pourrait tenir au fait que les méthodes de dosage urinaire des stéroïdes étaient différentes pour chaque auteur, le premier mesurant les 17-OH, le second les 17-ceto stéroïdes.

12. Cytologie des expectorations

Sauer et coll. (234) décrivent quelques critères cytologiques particuliers à l'expectoration du sarcoïdien ayant valeur indicative si plusieurs échantillons se révèlent évocateurs et posant alors l'indication à une biopsie bronchique.

13. Méthodes radiologiques

Si plusieurs des méthodes qui viennent d'être décrites n'atteignent réellement pas une valeur diagnostique, la radiologie n'est à coup sûr pas de celles-là. Les renseignements que la radiographie apporte peuvent être hautement évocateurs (142), que l'atteinte soit pulmonaire ou osseuse.

La présence d'une bande de clarté parenchymateuse normale entre le pôle inférieur des ganglions hilaires droits et la silhouette cardiaque, la régression des adénopathies hilaires tandis que se développent des infiltrations pulmonaires, réalisent deux aspects quasi pathognomoniques de la sarcoïdose.

La lymphographie paraît également présenter un certain intérêt, comme le démontrent Mandi et Bacsa (175) qui mettent en évidence une fréquente atteinte ganglionnaire rétropéritonéale au stade des adénopathies endothoraciques. Molina et coll. (191) insistent sur l'allure bénigne des adénopathies ainsi démontrées tout en précisant cependant que l'aspect n'est pas pathognomonique de la sarcoïdose; plutôt qu'un avantage diagnostique, cet examen paraît donc apporter un outil utile à la réalisation d'un bilan complet d'une atteinte sarcoïdienne.

IV. ETUDE DES DESORDRES IMMUNITAIRES

1. Introduction

Malgré les nombreuses études déjà consacrées à ce sujet (55, 75, 229, 242, 243, 32), le problème immunologique que pose la sarcoïdose n'est pas encore résolu. Un certain nombre de faits ont d'emblée attiré l'attention sur une probable participation du système immunitaire : le cours de la maladie, certains symptômes (tels que fièvre polyarthralgique, érythème noueux et iridocyclite) et surtout des particularités histologiques communes à d'autres maladies allergiques (comme l'hypersensibilité au zirconium (251), au béryllium (51, 52), à la butazolidine (90)

et aux moisissures de foin (246)), sa régression sous l'effet des corticoïdes, sans oublier enfin les altérations de la cuti-réaction à la tuberculine ni le test de Kveim, qui furent les premiers indices recueillis.

Certaines observations permettent de prévoir quel type d'immunité, immédiat ou retardé, risque d'être le plus perturbé par la sarcoïdose. En effet, alors que les sujets agamma-globulinémiques n'ont plus d'hypersensibilité humorale mais conservent leur hypersensibilité cellulaire (216), les malades dont le système lymphoïde est atteint par une affection lymphomateuse (maladie de Hodgkin (241), lymphosarcome (271) ou leucémie (183)) souffrent d'un amoindrissement de leur sensibilité cellulaire tout en gardant une réponse immunitaire humorale quasi normale. Or justement le granulome épithélioïde sarcoïdosique a une propension particulière à se développer au sein du système réticulo-endothélial; par analogie, on en déduit que les troubles immunitaires de la sarcoïdose risquent de s'apparenter à ceux des maladies lymphomateuses, ce que vont confirmer les données de la littérature.

2. Immunité de type immédiat

L'assertion selon laquelle la production d'anticorps circulants n'est pas déréglée, ne souffre en fait que peu d'exceptions. En effet, le sarcoïdien semble se comporter comme un sujet normal dans ce domaine de l'immunité. Ainsi, il ne paraît pas exposé de façon différente aux risques de l'eczéma, de l'asthme allergique ou à ceux du poumon de fermier; de même la cuti-réaction immédiate de Prausnitz-Kunstner se manifeste sans retard (107).

Les anticorps apparaissant après la première immunisation de sujets normaux par le vaccin typho-paratyphique, sont principalement des anticorps de type 19S (IgM), tandis que ceux que l'on produit par une injection de rappel sont de la fraction 7S (IgG); Perselin et coll. (214) présentent 5 cas de sarcoïdose prouvée histologiquement où non

seulement les titres d'anticorps sériques étaient normaux mais encore où la séquence d'apparition des gamma-globulines 19S et 7S était respectée. Sones et Israel (273) montrent en outre que les titres d'anticorps sont identiques chez les sarcoïdiens et les témoins après vaccination anticoquelucheuse et antityphique. Quinn et coll. (218) font la même observation sur des sujets atteints d'oreillons.

Mais il arrive que la réponse soit plus accusée que normalement (173). Sands et coll. (233) observent, après injection de sang incompatible, une production d'IgG significativement plus élevée chez le sarcoïdosique que chez le sujet normal. Après une perfusion de streptokinase, Behrend (13) mesure l'évolution des anticorps sériques pendant trois ans : il détermine des titres d'antistreptokinase nettement plus élevés en cas de sarcoïdose et durant toute la période d'observation.

A la suite de ces remarques, on pourrait conclure à l'intégrité de l'immunité humorale ou à un occasionnel état d'hyperactivité. Trois observations viennent nuancer cette opinion. La première, de Greenwood et coll. (94), montre que, lors de la première immunisation au vaccin antitétanique, les taux d'antitoxine circulante sont d'autant plus bas que le processus sarcoïdosique paraît actif tandis que la réponse à une immunisation de rappel se révèle normale. La seconde effectuée par Mankiewicz (176, 177, 178) soulève un problème encore non résolu; cet auteur signale la présence de mycobactéries lysogènes et de mycobactériophages dans les matières fécales et dans du matériel de biopsie de tuberculeux et de sarcoïdosiques. Or, tandis que les tuberculeux synthétisent des anticorps antimycobactériophages, les sarcoïdiens ne paraissent pas en synthétiser, du moins n'arrive-t-on pas à les isoler, alors qu'on peut déceler la présence du phage dans leur sérum. L'explication de ce fait est encore discutée, ainsi que son éventuelle signification étiologique. La troisième observation est celle de Kallings et de Löfgren (134) et concerne la mesure du taux des anticorps naturels neutralisant les anti-coli-T2-phages; elle démontre par rapport au normal un abaissement des titres dans 22 % des 90 sérums de sarcoïdiens

analysés. Il ne semble pas qu'il y ait corrélation avec le stade évolutif de la sarcoïdose, les cas à large diffusion paraissant toutefois plus fréquemment présenter des titres d'agglutination abaissés.

3. Immunité de type retardé (à vecteur cellulaire)

A. Cuti-réaction à la tuberculine

a. Réaction proprement dite

A l'époque où la sarcoïdose n'était encore qu'une curiosité dermatologique, on remarquait déjà la relative insensibilité des malades à la tuberculine. Plusieurs hypothèses furent alors émises pour expliquer ce phénomène, la plus courante admettant qu'elle correspondait à une phase anergique de la tuberculose (123).

Les enquêtes qui ont été faites permettent d'établir que la cuti-réaction à la tuberculine est souvent négative, mais il existe de grandes variations selon les auteurs dans les pourcentages de négativité, probablement en raison des différences de technique et de lecture de la réponse. Les divergences tiennent également à la variation de l'indice tuberculinique en fonction de la classe d'âge dans un pays et à un moment donné : en effet, il est clair que si environ 30 % des sujets de moins de 30 ans n'ont pas encore viré leur cuti-réaction tuberculinique, la notion de négativation n'entre plus en jeu. Néanmoins, de chaque étude, il ressort que les proportions de patients anergiques est significativement plus importante que dans la population générale.

Pour illustrer les divergences entre les auteurs, citons le travail de Moyer et Ackerman (193) qui rapportent 40 % de négativité de la réaction chez les sarcoïdosiques et celui de Ricker (226) qui fait état de 96,6 %. Israel et Sones (116) rapportent 71 % et Lebacq (160) 84 %. Mais il ne suffit pas de procéder à un dénombrement des

cas, encore faut-il considérer le stade de la maladie; des études plus récentes tiennent compte de ce facteur. Ainsi Turiaf (283, 284) trouve 38,9 % de sujets insensibles dans une population normale alors qu'il en compte 78,1 % parmi 206 cas de sarcoïdose active et 56 % parmi ses cas cliniquement guéris. Au cours de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire, le pourcentage d'anergiques passe de 79 % au stade I à 88 % au stade III; en outre, l'absence de réponse est plus souvent notée dans les formes multiviscérales (82 %) que dans les formes apparemment unifocales (75 %). Chez 90 malades Turiaf a eu l'occasion d'observer que la fréquence de l'anergie avant la déclaration de la sarcoïdose était comparable à celle de son groupe témoin constitué de sujets sains.

Le recours à la tuberculine dépôt en solution huileuse a permis d'apporter la preuve que dans la sarcoïdose la réaction cutanée n'est pas simplement abolie mais le plus souvent seulement affaiblie; en effet, à l'aide de cette préparation, Seeberg (247) remarque un plus grand nombre de réactions tuberculiniques; quant à James et Pepys (124), ils obtiennent des cuti-réactions positives dans 14,8 % des cas avec la tuberculine ordinaire et, parmi les mêmes sujets, dans 63 % avec la tuberculine dépôt.

Alors que Turiaf et coll. (284) ne décrivent qu'une récupération partielle de l'allergie tuberculinique après guérison de la sarcoïdose, Hosoda et coll. (106) observent plus souvent la repositivation; ils signalent, en outre, que l'apparition de l'anergie est moins fréquente parmi les malades dont les réactions tuberculiniques antérieures étaient vives et qu'une corticothérapie prolongée ne semble pas modifier ces réponses. Israel (121) lui, ne trouve pas de modification importante de la réponse cutanée au cours de la maladie, ni après sa guérison. Chusid et coll. (46), dans un travail plus récent, parviennent aux mêmes conclusions; il est probable que ces résultats divergents soient en relation avec le petit indice tuberculinique observé en général aux USA d'où proviennent justement les deux dernières études. Quant à la persistance de l'insensibilité à la tuberculine après guérison clinique de la sarcoïdose (284), les hypothèses qui tentent de l'expliquer sont nombreuses. Un dommage

permanent altérant les lymphocytes est difficile à admettre devant le grand nombre de malades qui récupèrent des cuti-réactions normales. Comme le suggère Turiaf et coll. (284) il pourrait s'agir de la persistance de granulomes en activité dans des organes cliniquement inaccessibles, car la découverte de lésions sarcoïdiennes insoupçonnées dans des pièces opératoires et nécropsiques de sujets cliniquement guéris de sarcoïdose depuis de nombreuses années n'est pas exceptionnelle.

L'affaiblissement de la réponse à la tuberculine, aussi bien que la dépression de l'hypersensibilité retardée d'une façon générale, paraît être une déficience acquise (44); autrement dit l'anergie tuberculinique n'est pas le résultat d'une absence d'exposition au bacille tuberculeux ni le fait d'un trouble immunologique préalable, comme le suspectent notamment Israel et Sones (118, 121). En effet, ainsi que l'ont montré Favez (67), Sommer (272) et Turiaf et coll. (284), des sarcoïdiens, ayant présenté avant leur maladie une réaction positive à la tuberculine, peuvent la négativer, ce qui montre bien qu'ils avaient été contaminés ou vaccinés par les mycobactéries avant de contracter une sarcoïdose; l'intégrité des mécanismes immunitaires semble donc complète initialement. Certes, la constatation d'une inaptitude partielle des descendants de sarcoïdiens à conserver l'allergie tuberculinique après vaccination au BCG (275) fait-elle planer un léger doute à ce sujet (cf. infra IV, 3C).

b. Essais de transfert passif à l'homme

A la suite des travaux de Lawrence (153) sur le transfert passif de la réaction tuberculinique à des sujets anergiques à l'aide d'un mélange de leucocytes de sujets normaux, tuberculino-positifs, Urbach et coll. (287) appliquent cette méthode à la sarcoïdose. Après injection intradermique d'une suspension de leucocytes périphériques de sujets sains allergiques à la tuberculine, ils obtiennent une cuti-réaction positive, au lieu d'injection et 18 heures après, chez des sujets au préalable tuberculino-négatifs, sains ou sarcoïdosiques. Lebacq (160)

obtient des résultats analogues et notamment dans deux cas où la sensibilité fut testée au bras opposé à celui du lieu de l'injection des leucocytes; dans cette même étude, des globules blancs de sarcoïdosiques sont inoculés à un sujet sain tuberculino-négatif et à un tuberculeux tuberculino-positif : ces leucocytes n'ont pas transmis la sensibilité tuberculinique au sujet normal et ils n'ont pas éteint celle du tuberculeux.

Kohout (143) a recours à trois différentes suspensions de leucocytes; il injecte, dans des expériences distinctes, les leucocytes receuillis dans 25 ml. de sang dans le derme, ceux provenant de 50 ml. et 400 ml. dans le tissu sous-cutané; au point d'injection de l'extrait le moins concentré, les sarcoïdosiques et tous les témoins répondent positivement tandis qu'avec l'extrait de 50 ml., 1 malade sur 14 et 8 témoins sur 9 manifestent une allergie sur l'avant-bras opposé. Enfin, toutes les réponses à distance sont positives avec l'extrait de 400 ml. Kohout, de même que Lawrence et Zweiman, dans des travaux plus récents (156), notent que la durée du transfert de l'allergie tuberculinique est nettement plus brève chez le sarcoïdosique que chez le témoin sain, auparavant anergique.

On peut déduire de ces observations que, chez le sujet sain, et dans une moindre mesure chez le sarcoïdosique, les cellules de l'hôte prennent probablement le relais des leucocytes injectés pour assurer la prolongation dans le temps de la positivité de la réaction ainsi que l'élargissement de la zone de réponse. En effet, si le phénomène de transfert n'était lié qu'à la survie des globules blancs injectés, il n'y aurait pas de différence entre la réponse des sarcoïdiens et celle des témoins.

Pour rendre compte de cette propriété de transfert, Lawrence (155) fait appel à ce qu'il nomme le "transfer factor"; si son existence ne fait pas de doute puisque le transfert passif de la réaction tuberculinique a été réussi à l'aide de dialysats de leucocytes (155, 2), sa nature chimique demeure encore obscure malgré les nombreuses études qui lui ont été consacrées (2, 6, 7, 154, 230).

Les expériences de transfert passif de la réaction tuberculinique méritent d'être rapprochés des travaux de Daddi (53, 54, 55) sur l'action antituberculinique des sérums de sarcoïdiens. * Il est intéressant de noter que le transfert passif de leucocytes de sarcoïdosiques à un sujet sain allergique à la tuberculine n'a pas d'action inhibitrice sur la cuti-réaction (53, 160); dans l'expérience de Daddi, il s'agit à l'évidence d'un facteur bloquant humoral dont l'identification n'a pas encore été réalisée (55).

Les essais de transfert passif de la réaction à la tuberculine ont ainsi donné l'occasion d'une nouvelle démonstration des troubles de l'immunité retardée; l'intégrité de l'immunité immédiate, quant à elle, fait penser que le facteur bloquant humoral de Daddi ne relève pas d'elle mais qu'il participe lui aussi aux troubles de l'hypersensibilité retardée.

c. Effets de la vaccination au BCG

Le premier essai de provocation de l'allergie tuberculinique chez des sarcoïdiens par la vaccination au BCG a été tenté par Lemming (162), puis repris par une série d'auteurs (27, 114, 119, 132, 184). Sur 20 malades, Israel et coll. (114), par exemple, n'obtiennent que 9 réponses positives à 250 unités de tuberculine, alors que 90 % des témoins virent leur cuti-réaction à la suite de la vaccination; une revaccination ne parvient pas à élever le pourcentage des réponses positives. Rudberg-Roos (231) n'emporte que 12 succès chez 50 malades. Dans une autre étude plus récente, Israel et Sones (121) notent que les sarcoïdosiques devenus tuberculino-positifs à la suite du BCG négativent à nouveau leur cuti-réaction dans un délai plus court que les sujets normaux; ils observent le même phénomène chez des sujets cliniquement guéris de leur sarcoïdose. Turiaf (284) présente 31 sarcoïdiens vaccinés au BCG dans les années qui précèdent l'éclosion de leur maladie et constate que l'allergie tuberculinique s'est développée chez eux selon un taux voisin des sujets normaux et que la survenue de la sarcoïdose négative les tests tuberculiniques dans la même proportion que chez les malades qui ont acquis antérieurement

* cf. supra III, 4.

une allergie tuberculinique par primo-infection tuberculeuse.

Il convient de mentionner encore une observation aussi intéressante qu'inattendue de Sones et Israel (275) montrant que la descendance des sarcoïdosiques se comporte différemment d'un groupe témoin après vaccination au BCG; en effet, si l'acquisition de la réactivité positive se fait normalement chez elle, le taux de négativation de la réaction après un an est plus élevé : 55 % des descendants sont anergiques après ce délai contre 42 % parmi les témoins. Mais reconnaissons notre ignorance concernant le comportement à l'égard du BCG des descendants des sujets normaux qui ne virent jamais leur réaction de Mantoux après vaccination.

d. Effets de la simultanéité passagère de la tuberculose et de la sarcoïdose

Israel et Sones (121) citent 6 cas de sarcoïdose inactive qui positivèrent leur cuti-réaction à la tuberculine à la suite de l'éclosion d'une tuberculose bacillaire; 5 malades devinrent à nouveau anergiques après la guérison de leur tuberculose et 1 pendant qu'elle était encore active. Favez (67) rapporte le cas d'un tuberculeux bacillaire qui, devenu sarcoïdosique, négativa son Mantoux puis le repositiva à la guérison de sa sarcoïdose. Il décrit en outre l'histoire d'une femme sarcoïdienne dont le mari tuberculeux devint contagieux; des nodules apicaux firent leur apparition chez la malade qui demeura Mantoux négatif, mais les nodules évoluèrent en cavernes et la cuti-réaction se positiva; dans ce cas il fallut donc une stimulation antigénique élevée, la population mycobactérienne d'une caverne, pour que vire le Mantoux. Une récente observation vient confirmer les faits précités tout en les nuançant encore : grâce à 20 cas contrôlés pendant une durée moyenne de 8,5 ans, Chusid et coll. (46) précisent notamment qu'une sarcoïdose apparaissant en cours de tuberculose n'éteint pas forcément la cuti-réaction à la tuberculine et qu'en outre la sarcoïdose n'interdit pas toujours la manifestation cutanée de l'hypersensibilité à la tuberculine provoquée par la survenue d'une tuberculose. A la lumière de ces travaux, on

s'aperçoit que la tuberculose et la sarcoïdose ont une influence réciproque sur la réaction à la tuberculine, différenciée et non absolue, dépendant du degré d'activité respectif des deux affections.

B. Hypersensibilité de type retardé vis-à-vis d'autres antigènes

Friou (78) en utilisant le virus ourlien, un extrait de candida albicans et de trichophyton, Sones et Israel (273) y ajoutant l'histoplasmine et un antigène coquelucheux, démontrent le caractère général de la dépression de l'expression cutanée de l'hypersensibilité de type retardé puisqu'elle s'avère concerner des antigènes viraux, fungiques et bactériens. Après vaccination anticoquelucheuse, Sones et Israel (273) trouvent une négativité de la réaction cutanée chez la moitié des sarcoïdosiques et seulement chez 1/5 des contrôles, alors que le titre des anticorps sériques anticoquelucheux est identique dans les deux groupes. Quinn et coll. (218) font une observation analogue dans l'infection ourlienne.

Epstein et Mayock (66) évaluent la sensibilité retardée aux substances chimiques appliquées sur la peau; des résultats variables sont rapportés suivant l'agent sensibilisateur utilisé : le pentadecylcatechol (PDC) très allergisant, le 2-4, dinitrochlorobenzène (DNCB) à activité modérée et le paranitro-sodi-méthyl-aniline (NDMA) le moins puissant. Dans une série de 23 malades atteints de sarcoïdose, l'incidence des sensibilisations à la substance la plus allergisante est identique à celle d'un groupe témoin, tandis qu'avec DNCB et NDMA l'hypersensibilité se manifeste nettement moins souvent dans le collectif des malades. James (128) compare la sensibilité à la tuberculine avec celle au DNCB; les réactions cutanées à 100 unités de tuberculine sont négatives chez 24 % des témoins et chez 55 % des sarcoïdiens, tandis qu'une sensibilisation au DNCB apparaît chez 63 % des témoins et 55 % des malades. Plus de la moitié des témoins et seulement 28 % des sarcoïdiens présentent une réaction positive à la fois au DNCB et à la tuberculine, alors qu'un groupe de 28 % de malades se révèle

non-réactif aux deux tests. L'inhibition de la réponse est donc plus intense pour la tuberculine que pour la DNCB, vraisemblablement en raison d'un pouvoir allergisant plus marqué de cette dernière. Verrier-Jones et Pearson (288) montrent que, parmi 20 cas de sarcoïdose chronique et à large dissémination, 13 cas ne répondent pas au DNCB, tandis que sur 18 malades en phase subaiguë 6 ne présentent pas la réaction; l'inhibition de l'immunité de type retardé est ici d'autant plus marquée que les lésions sont plus étendues.

Ces observations démontrent que les perturbations de la réponse cutanée à l'égard d'allergènes microbiologiques et chimiques relèvent d'une atteinte généralisée et non sélective de l'immunité cellulaire.

C. Rejet des homogreffes

Depuis l'étude de Medawar (180) semblant prouver que le rejet des homogreffes relève quasi exclusivement des mécanismes de l'hypersensibilité retardée, on s'est intéressé à ce sujet dans la sarcoïdose.

Alors que Snyder (268) trouve un intervalle de rejet normal chez 5 sarcoïdosiques insensibles à la tuberculine, Lebacq (160) rapporte le cas d'un malade également anergique chez qui les manifestations du début de rejet n'apparurent qu'entre la dixième et la onzième semaine, ce qui représente un délai nettement au dessus de la normale. Kohout (144) confirme cette dernière observation en recourant à un autre type d'homogreffe; il injecte par voie intradermique des lymphocytes de donneurs sains homologues à des malades atteints de sarcoïdose active et remarque un amoindrissement des réactions locales de rejet par comparaison avec le normal. Il procède à la même injection chez un malade souffrant d'une maladie de Hodgkin au stade III et note une inhibition encore plus marquée des manifestations immunitaires.

Il semble donc bien que les homogreffes soient mieux tolérées par les sarcoïdiens que par les sujets normaux. Le travail de Kohout suggère enfin que la tolérance est toutefois moindre que dans un cas avancé d'une affection lymphomateuse.

D. Etude du comportement des leucocytes in vivo : leucocytes circulants

Le grand intérêt, soulevé par la pathogénie de la sarcoïdose, a suscité de nombreuses études sur les particularités éventuelles de sa formule sanguine. Qu'il suffise de signaler ici les plus importantes d'entre elles.

Longcope et Freiman (170) notent que 32,7 % de leurs malades ont eu une fois au moins une leucocytose inférieure à 5000 sans anomalie notable de la répartition, du moins en chiffre absolu. Pour Frölich (79) les globules blancs sont inférieurs à 4000/mm.3 dans 21,1 % des cas alors que Lebacq (160) ne relève cette particularité que dans 11,3 %, c'est-à-dire aussi fréquemment que dans un large groupe témoin. Ce dernier remarque une éosinophilie et une monocytose assez fréquentes mais l'accord des auteurs est loin d'être unanime sur ce point (160). Pour Siltzbach et coll. (263) les atypies lymphocytaires repérées sur les frottis sanguins colorés selon Giemsa sont habituelles dans la sarcoïdose.

Deux études récentes (22, 104) ont été consacrées à la détermination du taux de lymphocytes dans la sarcoïdose. Toutes deux démontrent une baisse significative du nombre de ces éléments par ml. de sang et mettent en évidence une bonne corrélation entre cette baisse et la gravité de l'affection. En outre, Hoffbrand (104) estime que la numération lymphocytaire peut servir d'indice du degré d'inhibition de l'hypersensibilité retardée. On ne saurait actuellement se permettre une telle affirmation qu'après isolement et numération des lymphocytes T.

E. Etude du comportement des leucocytes in vitro

a. Mesures de la consommation d'oxygène des leucocytes

L'élévation de la consommation d'oxygène des leucocytes de sarcoïdiens sous l'effet d'un extrait de rate sarcoïdienne a été mis en évidence grâce à la méthode de Warburg par Schweiger et Mandi (244). Dans une étude plus récente, Schweiger (245) parvient au même résultat

à l'aide d'un extrait de rate provenant non plus de malades sarcoïdiens mais de cobayes préalablement inoculés par voie intradermique avec des leucocytes de sarcoïdosiques. Cette même technique est appliquée à des leucocytes de donneurs atteints de diverses affections respiratoires dont la tuberculose, la silicose, et le granulome éosinophile; à titre de contrôle, les leucocytes prélevés chez des sarcoïdiens sont mis en présence d'un extrait splénique d'animaux non inoculés. Les résultats sont sans équivoque : seuls les leucocytes provenant de sarcoïdiens augmentent leur consommation d'oxygène en présence de l'extrait splénique des cobayes inoculés. Ainsi, que le test soit effectué directement ou après transfert à l'animal, il paraît être une méthode diagnostique utilisable entre les mains de ceux qui pratiquent la méthode de Warburg. Mais sans doute, le principal intérêt de ces travaux est d'ordre étio-pathogénique; en effet, la réussite du transfert à l'animal d'une propriété liée à la sarcoïdose, également obtenue par Mitchell et Rees (186, 189), ferait songer à l'existence dans cette affection d'un agent transmissible toujours inconnu cependant.

b. Tests de migration leucocytaire

- Test direct.

C'est en 1932 déjà que Rich et Lewis (224) s'aperçoivent qu'en présence de tuberculine la croissance d'une culture de tissu splénique ou ganglionnaire issu de sujets sensibles à la tuberculine est ralentie, tandis qu'elle se développe normalement en son absence. Par la suite, cet effet est également observé en présence d'autres antigènes à l'origine d'une hypersensibilité retardée (4, 190).

En effet, Gangarosa et coll. (80) montrent que cet état a une influence sur la migration des macrophages tissulaires, mais c'est George et Vaughan (82) qui proposent les premiers un modèle expérimental où l'activité des macrophages est estimée strictement in vitro et non plus au sein d'un tissu. Ils remarquent que les cellules d'exsudats d'animaux sensibilisés à la tuberculine PPD, sont inhibées dans

leur migration en milieu de Eagle modifié après adjonction de l'antigène; le même résultat est obtenu après sensibilisation retardée à l'ovalbumine. David et coll. (59, 60) parviennent à démontrer que cette méthode est spécifique dans l'étude des troubles de l'immunité cellulaire alors que Søborg et Bendixen (269, 270) administrent la preuve que cet effet est lié à la libération d'un facteur inhibant la migration leucocytaire, appelé communément MIF (Migration Inhibiting Factor). D'une façon générale celui-ci est libéré dès que des leucocytes provenant d'un sujet sensibilisé sont cultivés en présence de leur antigène spécifique.

En appliquant cette technique à la sarcoïdose, Hardt et Wanstrup (96) trouvent que la migration des leucocytes périphériques de sarcoïdiens est inhibée par l'adjonction au milieu de culture de l'antigène de Kveim, mais ils ne recourent pas à un extrait de rate normale pour exclure une réponse non spécifique au tissu splénique. Becker et coll. (11, 12), ainsi que Willoughby et Mitchell (296) montrent que l'inhibition est significativement plus marquée en présence de l'antigène de Kveim qu'en celle de l'extrait de rate normale; en outre ces auteurs trouvent une bonne corrélation statistique entre inhibition de la migration leucocytaire et positivité du test de Kveim cutané. Pour le groupe de Siltzbach (Topilsky et coll., 279), l'inhibition est quasi indépendante de la dose de l'antigène utilisé et surtout se révèle d'intensité égale en présence de l'extrait de rate sarcoïdienne ou normale; selon ces auteurs, la différence entre ces résultats tiendrait à la qualité de l'antigène de Kveim utilisé.

Cependant, l'extrait de rate sarcoïdienne peut également inhiber la migration des leucocytes périphériques provenant de sujets atteints par une maladie de Crohn (66 % des cas : 36, 296), un Hodgkin (32 % des cas : 12), une affection autoimmune (lupus érythémateux disséminé, principalement : 12, 36) ou une tuberculose (1 cas : 12). On s'aperçoit que cette liste, probablement encore incomplète pour l'instant, comporte les principales affections réputées capables d'entraîner une cuti-réaction positive à l'antigène de Kveim.

- Test indirect

La libération du MIF peut également être évaluée de façon indirecte : dans ce cas, on prélève le surnageant de cultures de lymphocytes incubés en présence de leur antigène puis on teste l'effet inhibiteur de ce surnageant sur la migration des lymphocytes provenant de donneurs sains.

Topilsky et coll. (279) montrent par cette technique une libération spontanée du MIF telle qu'une incubation avec l'antigène de Kveim ne l'élève pas; mais selon Girard (89), dans ces mêmes conditions, la libération du MIF augmente.

La démonstration par voie directe ou indirecte de la libération du MIF, appelée parfois aussi test de Kveim in vitro, semble présenter au moins deux avantages sur le test de Kveim cutané : la réponse qu'elle apporte est beaucoup plus rapide et sa sensibilité probablement plus grande puisqu'on peut déceler une inhibition de la migration lymphocytaire chez des sarcoïdosiques anergiques à l'antigène de Kveim en raison d'un traitement cortisonique (12). En revanche sa spécificité n'est probablement pas meilleure puisque ce test s'est révélé également positif dans d'autres affections que la sarcoïdose.

c. Transformation lymphoblastique

Lorsqu'ils sont stimulés in vitro, les lymphocytes sont en mesure d'augmenter le nombre de leurs mitoses, leurs cultures prenant peu à peu l'aspect de celles de lymphoblastes. La stimulation en cause peut être non spécifique, telle la transformation lymphoblastique induite par la phytohémagglutinine (PHA) (204), ou spécifique, comme l'ont décrite Pearmain et coll. (211), Bendixen et Søborg (17), ainsi que Hirschhorn et coll. (101); ce processus de blastogénèse spécifique apparaît lorsque des lymphocytes sensibilisés provenant d'un sujet allergique sont cultivés en présence de leur antigène.

Les études de stimulation non spécifique appliquées aux lymphocytes de sarcoïdiens révèlent en général une hypostimulabilité à la phytohémagglutinine (31,102, 145, 263, 277, 279). Certains sont parvenus à montrer que cet état est fonction du degré d'activité de la sarcoïdose (32, 249) et qu'il disparaît au moment de la guérison (131, 152). Cependant l'interprétation de ces faits doit être prudente car, conjointement à la découverte par Richter et Naspitz (225) de la très grande variabilité de la réponse à la PHA parmi les donneurs sains, quelques auteurs (49, 86, 89, 131, 199, 276) ne démontrent pas de différence statistiquement significative entre les témoins et les sarcoïdiens.

Grâce aux essais de blastogénèse spécifique, on sait que l'antigène de Kveim intensifie les phénomènes de transformation lymphocytaire (102, 145, 263, 276) alors que la tuberculine PPD reste inopérante chez les sarcoïdiens qui lui sont anergiques (102, 145, 199, 263, 276); l'extrait de rate normale n'influence également pas les cultures (263).

Certains travaux arrivent à des conclusions un peu différentes. En effet, Cowling et coll. (49) n'observent pas de réponse spécifique in vitro à l'antigène de Kveim tandis que Niitu et coll. (199) mettent en évidence un comportement des cultures de lymphocytes très variable suivant l'extrait de rate sarcoïdienne utilisé. En outre, Girard et coll. (86) obtiennent parfois une stimulation tuberculinique des cultures de lymphocytes provenant de sarcoïdiens anergiques; ils en concluent que ce test est plus sensible que la cutiréaction dans le dépistage des états d'inhibition modérée de l'immunité cellulaire et que l'anergie tuberculinique n'est pas due à une extinction de la réponse des cellules immunocompétentes mais à un phénomène de tolérance à l'antigène, comme d'autres études semblent aussi l'avoir montré (124, 247).

Il est naturel qu'en marge des essais de blastogénèse spécifique et non spécifique on teste la tendance spontanée des lymphocytes à opérer cette transformation. Les auteurs qui ont étudié ce

phénomène sont unanimes, à l'exception de Spina et coll. (276), pour reconnaître l'augmentation du taux de blastogénèse spontanée et de mitoses dans les cultures de lymphocytes de sarcoïdiens (102, 145, 199, 263, 277); la signification éventuelle de ce fait sera envisagée plus loin.

De même que l'inhibition de la migration des leucocytes en culture est liée à un produit de sécrétion lymphocytaire : le MIF, de même les mitoses et les transformations lymphoblastiques pourraient bien être causées par la libération d'un facteur qu'on a dénommé facteur mitogène (mitogenic factor ou MF). En effet, Maini et coll. (172) démontrent que des lymphocytes cultivés en présence de leur antigène spécifique libèrent dans leur milieu de culture une substance qui stimule in vitro la synthèse de DNA et la transformation lymphoblastique. Girard et coll. (87, 89) précisent que si la libération du facteur mitogène n'est déclenchée que par l'antigène spécifique, par contre l'action de ce facteur s'étend à tous les lymphocytes cultivés en sa présence; ainsi, du facteur mitogène, produit par incubation de lymphocytes de tuberculeux en présence de tuberculine, stimule aussi les cultures de lymphocytes de sujets sains ou sarcoïdiens. La non spécificité de la stimulation induite par le facteur mitogène s'apparenterait donc à celle provoquée par la PHA.

La tendance spontanée des cultures de lymphocytes de sarcoïdiens à la transformation blastique et aux mitoses a conduit à deux découvertes.

La première, faite par le groupe de Siltzbach (263) concerne la possibilité d'une survie prolongée (c'est-à-dire de quelques semaines) des cultures de lymphocytes en suspension; il est à noter que ce phénomène est également observé dans certains processus prolifératifs tels que la maladie de Hodgkin, la leucémie lymphoblastique, le myélome multiple ainsi que dans quelques maladies virales comme la mononucléose infectieuse, l'hépatite et certains exanthèmes (263).

La seconde découverte revient à Selroos (249) et se rapporte au comportement particulier des cultures mixtes de lymphocytes de sarcoïdiens. Chez ceux-ci, les cultures de lymphocytes sont caractérisées par un pourcentage élevé de transformations blastiques et de mitoses non seulement en présence de lymphocytes homologues mais encore spontanément ou lors de l'adjonction de lymphocytes autologues; par contre, dans les mêmes conditions, les lymphocytes des sujets sains n'amorcent de réaction que si on les mêle à des lymphocytes homologues. Un phénomène identique à celui de la sarcoïdose est observé dans les maladies autoimmunes. Kohout (145) trouve que la stimulation par des lymphocytes homologues est un peu plus faible dans les cultures de lymphocytes de sarcoïdiens; il démontre par ailleurs un fait bien intéressant : après sensibilisation préalable du sujet testé par une injection intracutanée de lymphocytes homologues une semaine avant le début de l'épreuve, les cultures de lymphocytes des sujets sains sont très fortement stimulés par l'adjonction des lymphocytes utilisés pour la sensibilisation alors que les cultures issues des sarcoïdiens en phase active de leur maladie n'augmentent pas leur degré de stimulation. Il existe donc dans la sarcoïdose une inhibition des processus de sensibilisation cellulaire fraîche qui pourrait être liée à un blocage du "recognition site" des lymphocytes par un facteur immunologique spécifique (145).

Les phénomènes de transformation blastique spontanée, les survies prolongées des cultures lymphocytaires et la stimulabilité des lymphocytes de sarcoïdiens par des lymphocytes autologues font penser qu'il existe dans la sarcoïdose deux souches cellulaires dont l'une se comporterait comme un antigène vis-à-vis de l'autre. Autrement dit, la capacité élevée de prolifération in vitro représenterait une réponse à un agent stimulant, peut-être le facteur mitogène, produit par l'action d'une lignée cellulaire sur l'autre. Cet état de stimulation permanente pourrait contribuer à expliquer les atypies morphologiques des lymphocytes circulants (263) et surtout, comme le suggère James (127), la formation des granulomes sarcoïdiens.

Deux observations de Girard et coll. doivent encore être mentionnées : la stimulation blastique des cultures de lymphocytes de sarcoïdiens par du sérum de tuberculose active (86, 87) et celle des cultures de lymphocytes de sujets normaux par du sérum de sarcoïdose (88). Ces faits sont certes délicats à interpréter, mais on peut supposer avec ces auteurs (87) qu'il s'agit là d'une stimulation provoquée par un agent circulant analogue, si ce n'est identique, au facteur mitogène; dans ces conditions, les lymphocytes circulants des sarcoïdiens et des tuberculeux évolutifs seraient exposés in vivo à une stimulation spécifique par un antigène circulant aboutissant à la libération de l'agent mitogène. L'hypothèse suggérant la présence de substances antigéniques circulantes spécifiques de la sarcoïdose mérite d'être rapprochée de nos observations personnelles.

En résumé, l'étude du comportement des leucocytes in vitro apporte une série d'arguments apparemment concordants faisant suspecter que les troubles de l'immunité cellulaire rencontrés dans la sarcoïdose sont liés à un état d'activation antigénique des lymphocytes et non à une propriété passive de ces cellules.

4. Conclusion

Le résumé de la littérature qui vient d'être consacré aux désordres immunitaires de la sarcoïdose établit l'existence d'une inhibition totalement non spécifique des mécanismes de l'hypersensibilité cellulaire, variable d'un individu à l'autre et selon le stade de l'affection, et décelable par tous les procédés actuellement à disposition pour tester ce type d'hypersensibilité. Quant à l'hypersensibilité humorale, tout concourt à établir, sinon son intégrité, du moins la modicité et la rareté de ses altérations.

D E U X I E M E P A R T I E

Observations personnelles

INTRODUCTION

En 1930 déjà, Dujarric de la Rivière et Kossovitch (63) avaient montré que les érythrocytes sont capables d'adsorber certaines substances telles que les toxines diphtériques et tétaniques. Cette découverte a été par la suite appliquée à plusieurs réactions immunologiques où l'antigène était adsorbé sur des globules rouges et l'hémagglutination obtenue par incubation avec l'antigène correspondant.

Dès 1948, Middlebrook et Dubos (182), puis Boyden (23), Gernez-Rieux et Tacquet (83, 84), enfin Hall et Manion (95), développèrent une technique d'hémagglutination mettant en évidence des anticorps circulants au cours de la tuberculose active. A la suite de ces auteurs, Favez et coll. (69, 70, 71, 289) démontrèrent, dans les tuberculoses à forte population mycobactérienne, des anticorps circulants spécifiques respectivement des antigènes protéique, polyosidique et phospholipidique du bacille de Koch.

En se fondant sur les travaux de Coombs et coll. (48), d'Arbesman et coll. (3), Favez et coll. (68, 72) sont parvenus à détecter par hémagglutination la présence d'anticorps circulants dirigés contre certains médicaments et, dans l'échinococcose, contre l'antigène de Casoni.

Grâce à cette méthode, on démontrait ainsi la présence d'anticorps circulants dans une affection - la tuberculose - qui avait servi de modèle à l'étude de la physiopathologie immunitaire à support cellulaire. En outre, on s'apercevait que le même antigène était responsable du déclenchement des deux modes de réponse immunitaire.

Le but de ce travail est l'étude de l'hypersensibilité humorale dans la sarcoïdose où la réponse granulomateuse à la provocation antigénique était seule connue. Par analogie avec la tuberculose, n'était-il pas rationnel de choisir l'antigène de Kveim pour explorer une éventuelle réponse humorale à cet extrait ?

METHODE *

La méthode décrite ici constitue une variante de celle résumée dans des travaux préliminaires (73, 74); les modifications intervenues depuis ces premières observations ont visé à améliorer sa fidélité et sa spécificité. Son principe est de tenter d'obtenir l'hémagglutination de globules rouges de mouton qui, après tannage et revêtement par l'antigène de Kveim, sont mis en suspension dans le sérum à examiner, fractionné en échantillons de dilutions progressives et prélevé chez des malades atteints de sarcoïdose ainsi que chez des témoins.

La méthode a compris trois étapes (préparation des érythrocytes, dilution du sérum et hémagglutination proprement dite) et chacune d'elles a été divisée en plusieurs pas, numérotés de 1 à 55.

Etape I : Préparation des érythrocytes

A. Tannage des érythrocytes

1. 5 ml. de sang de mouton ** ont été mis dans un tube d'une contenance de 80 ml.
2. Centrifugation : 5 minutes à g = 480, température +4°C.
3. Le surnageant a été jeté.
4. 20 ml. d'une solution tampon (0,15M, pH 7,2) *** ont été ajoutés.
5. Mélange, puis centrifugation : 5 minutes à g = 480, température +4°C.
6. Le surnageant a été jeté.
7. Les opérations 4 et 5 ont été répétées 2 fois.
8. Afin de mieux séparer le culot d'érythrocytes des restes de la solution tampon, le contenu du tube de 80 ml. a été réparti dans 4 tubes de 12 ml.
9. Centrifugation : 5 minutes à g = 480, température +4°C.

* Nous remercions Mademoiselle L. Hadorn qui a collaboré à la mise au point de la méthode et réalisé tous les dosages.

** Oraw, Behringwerke A.G., Deutschland.

*** Composition : 8,15 g. Na_2HPO_4; 2,45 g. KH_2PO_4; 4,5 g. NaCl; 1000 ml. H_2O distillée stérile (conservée à +4°C.).
Produits pro analysi, Merck, Darmstadt, Deutschland.

10. Le reste du surnageant a été aspiré et jeté.
11. 9,75 ml. de la solution tampon ont été mis dans deux tubes de 25 ml.
12. 0,25 ml. d'érythrocytes lavés ont été ajoutés dans chaque tube à l'aide d'une pipette à fond émaillé de 0,1 ml. graduée à 0,01 ml. (suspension d'érythrocytes à 2,5 %).
13. 10 ml. d'acide tannique dilué à 1/20000 * ont été ajoutés dans chaque tube.
14. On a mélangé en retournant délicatement chaque tube plusieurs fois.
15. Les tubes ont été déposés dans l'incubateur pendant 10 minutes à +37°C.
16. Centrifugation : 5 minutes à g = 800, température ambiante.
17. Le surnageant a été jeté.
18. 10 ml. de la solution tampon ont été ajoutés.
19. Les tubes ont été secoués jusqu'à ce que la suspension ait été homogène.
20. Centrifugation : 5 minutes à g = 800, température ambiante.
21. Le surnageant a été jeté.
22. 10 ml. d'une solution stérile de NaCl 0,9 % ont été ajoutés.
23. Les opérations 19, 20, 21 ont été répétées une fois.

B. Revêtement des érythrocytes par l'antigène

24. Dans l'un des deux tubes on a ajouté 9,65 ml. de la solution tampon et 0,1 ml. de l'extrait de Kveim ** (dilué à 1/10000 dans la solution tampon). Cette solution antigénique a été préparée avant chaque dosage.
25. Dans l'autre tube, on a ajouté 9,75 ml. de la solution tampon.
26. On a mélangé en retournant les deux tubes plusieurs fois.
27. Les tubes ont été laissés à température ambiante pendant 60 minutes.

* On a utilisé de l'acide tannique pur, en poudre, spécialement préparé pour analyse (Merck, Darmstadt, Deutschland); il a été dilué extemporanément avant chaque dosage à l'aide de la solution tampon.

** Siltzbach-Kveim Antigen, Commenwealth Serum Laboratories, Melbourne, Australia.

28. Durant cette heure, les tubes ont été retournés délicatement toutes les 15 minutes pour remettre les érythrocytes en suspension.
29. Les deux tubes ont été centrifugés pendant 5 minutes à g = 800 à température ambiante.
30. Le surnageant a été jeté.
31. 9,75 ml. de la solution tampon ont été ajoutés.
32. Les opérations 29 et 30 ont été répétées une fois.
33. La suspension d'érythrocytes a été diluée à 2,5 % par adjonction à chaque tube de 9,75 ml. de la solution tampon.

Etape II : Dilution du sérum

34. 10 ml. de sang ont été prélevés chez un malade.
35. Après coagulation, le caillot a été libéré de la paroi du tube.
36. Centrifugation : 30 minutes à g = 800, température ambiante.
37. Prélèvement du sérum.
38. La quantité de sérum obtenue a été diluée à 1/5 à l'aide de la solution tampon.
39. 0,3 ml. de la solution tampon ont été mis dans chaque tube d'une série de 12.
40. 0,3 ml. du sérum dilué à 1/5 ont été mis dans le premier tube; 0,3 ml. ont été prélevés de ce tube et mis dans le deuxième tube, puis ainsi de suite jusqu'au dernier tube. Les 0,3 ml. prélevés dans le dernier tube ont été jetés. Cette série a constitué la série malade.
41. On a procédé comme sous chiffre 40 en utilisant un sérum humain prélevé chez un témoin. Ces 12 tubes ont constitué la série témoin.

Etape III : Hémagglutination

42. 0,2 ml. de la suspension d'érythrocytes à 2,5 % revêtus de l'antigène ont été ajoutés à chacun des tubes de la série malade et de la série témoin.
43. Dans 6 tubes contenant les premières dilutions du sérum du malade préparés comme sous chiffre 40, on a ajouté 0,2 ml. de la suspension d'érythrocytes à 2,5 % non revêtus de l'antigène. Cette série a constitué la série contrôle du malade.

44. On a procédé comme sous chiffre 43 mais en utilisant le sérum du témoin : série contrôle du témoin.
45. Les érythrocytes ont été remis en suspension en agitant les tubes.
46. Les tubes ont reposé 15 minutes à température ambiante.
47. Centrifugation : 2,5 minutes à g = 480, température +4°C.
48. La majeure partie du surnageant a été aspirée puis jetée.
49. On a ajouté dans chaque tube 1,5 ml. de la solution tampon et remis les érythrocytes en suspension en retournant les tubes.
50. Centrifugation : 5 minutes à g = 480, température +4°C.
51. Le surnageant a été aspiré et jeté.
52. On a ajouté dans chaque tube 0,1 ml. de sérum de Coombs * (dilué à 1/10000 dans la solution tampon), puis mélangé soigneusement.
53. Les tubes ont reposé 15 minutes à température ambiante.
54. Centrifugation : 2,5 minutes à g = 480, température +4°C.
55. Le degré d'agglutination a été apprécié en secouant délicatement chaque tube des différentes séries.

Epreuves complémentaires

A. Une série d'épreuve d'épuisement des anticorps in vitro a été réalisée selon la méthode suivante : des érythrocytes tannés et revêtus de l'extrait de Kveim ont été suspendus dans le sérum de malades et de témoins prélevé après qu'une hémagglutination a été obtenue par le procédé habituel utilisant cet extrait (5 cas de sarcoïdose certaine).

B. Parallèlement, les mêmes sérums ont subi une épreuve d'inhibition selon la technique suivante : des érythrocytes revêtus de l'extrait de Kveim ont été suspendus dans du sérum de malades et de témoins, qui avait incubé auparavant durant 14 heures à +4°C avec 0,1 ml. de cet extrait dilué à 1/10000; par une batterie de dilutions croissantes le degré d'hémagglutination a alors été évalué.

* Coomb's Reagent, Wellcome Research Laboratories, Beckenham Kent, England.

C. Huit sérums provenant de malades atteints de sarcoïdose certaine et présentant des titres d'hémagglutination compris entre 1/5120 et 1/40960 ont été fractionnés *. Les titres d'hémagglutination ont ensuite été déterminés dans chacune des fractions sériques (19S, 7S et 4,5S).

Choix des malades

La technique d'hémagglutination a été appliquée à six catégories de sujets :

Catégorie 1 : malades atteints de sarcoïdose évolutive prouvée histologiquement par biopsie d'une lésion ou examen microscopique d'un test cutané de Kveim (76 cas). La sarcoïdose a été considérée ici comme certaine.

Catégorie 2 : malades présentant une symptomatologie dont la variété et le mode évolutif évoquent au premier chef la sarcoïdose mais où manque l'examen histologique (102 cas). La sarcoïdose a été considérée ici comme probable.

Catégorie 3 : malades atteints d'une sarcoïdose certaine ou probable chez lesquels 2-4 déterminations successives du titre d'hémagglutination ont été pratiquées dans un intervalle de 3 à 13 mois (8 cas).

Catégorie 4 : malades atteints de désordres d'origine inconnue chez lesquels la sarcoïdose a été évoquée dans le diagnostic différentiel : adénopathies hilaires, adénopathies disséminées, érythèmes noueux, fibroses pulmonaires interstitielles, uvéites, divers (106 cas).

Catégorie 5 : malades atteints d'une affection ayant certaines particularités en partage avec la sarcoïdose (localisation préférentielle dans certains tissus ou organes, populations cellulaires). Cette catégorie a groupé 50 granulomatoses (circonscrites ou généralisées), 24 maladies lymphatiques, 21 viroses, 28 maladies immunitaires et 24 pneumopathies

* Nous remercions M. le Pr J.-C. Cerottini (Institut suisse de recherches expérimentales sur le cancer, Lausanne) qui a réalisé ce fractionnement.

diverses (cancers bronchiques, emphysèmes pulmonaires, bronchites chroniques, etc.).

Catégorie 6 : sujets apparemment sains (120 témoins).

Les sérums des catégories 1, 2, 3, 4, ont été fournis par le Département de médecine interne de l'Université de Lausanne et sa division de pneumo-phtisiologie, par la Policlinique médicale universitaire de Lausanne et son Dispensaire antituberculeux, par différents établissements hospitaliers suisses et par quelques médecins traitants. Le Département de médecine interne de Lausanne et en particulier sa division d'immunologie et d'allergie (Dr Ph. Frei) ont procuré les échantillons de sang de la catégorie 5. Quelques sérums de maladie de Crohn nous ont été aimablement adressés par le Pr J.-Cl. Rudler (Clinique chirurgicale universitaire de Genève). Les sérums des témoins ont été prélevés sur le personnel médical et paramédical de la Clinique Cevey-Sylvana et chez 50 donneurs de sang du Centre de transfusion sanguine de la Croix-Rouge de Lausanne.

Que tous les confrères qui ont prêté leur concours se voient ici remerciés; leur collaboration a été précieuse, non seulement dans la constitution de la casuistique, mais aussi dans la répartition des cas au sein des différentes catégories.

RESULTATS

I. Hémagglutination

Catégorie 1 : sarcoïdoses certaines (figure 1).

Catégorie 2 : sarcoïdoses probables (figure 2).

Catégorie 3 : évolution des titres d'hémagglutination au cours de la sarcoïdose (figure 3). L'évolution spontanée des titres (traits pleins) est distinguée de celle sous traitement aux corticoïdes (traitillés).

Catégorie 4 : désordres d'origine inconnue chez lesquels la sarcoïdose a été évoquée dans le diagnostic différentiel (figure 4). Dans la partie gauche de la figure, chaque cas est représenté par un point dont les coor-

données indiquent le titre d'agglutination et le signe clinique ayant conduit à l'évocation de l'étiologie sarcoïdienne.
Catégorie 5 : affections ayant certaines particularités en partage avec la sarcoïdose; figure 5 a : chaque malade est représenté par un point dont les coordonnées donnent le taux d'agglutination et le diagnostic. La figure 5 b illustre la répartition relative des cas en fonction des titres d'agglutination.
Catégorie 6 : sujets apparemment sains (témoins) (figure 6).

Dans la série contrôle des malades, les titres d'hémagglutination se sont échelonnés entre 0 et 1/80; ils ont été égaux ou inférieurs à 1/40 dans 86 % des cas. Dans la série contrôle des témoins, les titres n'ont pas dépassé 1/20 et sont restés inférieurs à cette dilution 5 fois sur 6.

II. Epreuves complémentaires

A et B. Epreuves d'épuisement des anticorps in vitro et épreuve d'inhibition directe (tableau 1).

Tableau 1

Sarcoïdoses certaines

Malades	Hémagglutination	Epreuve d'épuisement	Epreuve d'inhibition
A	1/5120	1/20	1/20
B	1/10240	1/10	1/20
C	1/5120	1/20	1/20
D	1/2560	1/10	1/20
E	1/2560	1/40	1/20

C. Hémagglutination appliquée aux fractions sériques 19S, 7S et 4,5S (tableau 2).

Tableau 2

Sarcoïdoses certaines

Malades	Sérum non fractionné	Fraction 19S	Fraction 7S	Fraction 4,5S
a	1/20480	1/327680	1/40	0
b	1/5120	1/163840	1/160	0
c	1/20480	1/327680	1/320	0
d	1/40960	1/327680	1/80	1/10
e	1/5120	1/163840	1/80	1/10
f	1/5120	1/81920	1/80	1/10
g	1/10240	1/163840	1/80	0
h	1/20480	1/163840	1/80	0

DISCUSSION

La méthode utilisée donne des résultats parfaitement reproductibles depuis plus de deux ans; sa précision est telle qu'une différence de plus de deux titres doit être considérée comme significative, c'est-à-dire ne relevant pas d'une incertitude technique. La conservation d'un sérum par congélation à -30°C n'altère pas sensiblement l'activité agglutinante de ce sérum à l'égard de l'extrait de Kveim.

La figure 7 montre la répartition relative des titres d'agglutination dans la sarcoïdose active (catégories 1 et 2, 178 cas) en comparaison de l'ensemble des autres maladies et des témoins (catégories 4,5 et 6,373 cas) : 95 % des sarcoïdoses ont un titre supérieur à 1/1280, alors que dans les 88 % des autres cas les titres sont égaux ou inférieurs à 1/1280. Pour l'analyse des résultats, la limite de la positivité de l'hémagglutination par l'antigène de Kveim a été fixée à 1/2560, le

titre de 1/1280 étant considéré comme douteux; toute hémagglutination survenant à des dilutions sériques inférieures a été considérée comme négative. En se fondant sur ces critères, on peut proposer les interprétations suivantes :

1. En comparant les collectifs de malades atteints de sarcoïdose certaine ou probable à celui des sujets apparemment sains (témoins), la méthode paraît spécifique puisque les 95 % des malades et des témoins ont des taux d'agglutination qui diffèrent d'au moins 5 titres (figures 1, 2 et 6).

2. Dans les catégories 1 et 2, trois malades présentent un titre d'agglutination inférieur à 1/1280. Sur les 178 malades que groupent ces catégories, ces 3 titres, qui doivent être considérés comme des résultats faussement négatifs, représentent les 1,68 %. Sur le collectif complet des malades (catégories 1, 2, 4 et 5) ce pourcentage s'élève à 0,7.

3. Comme le suggère la figure 3, les titres d'hémagglutination paraissent fonction de l'activité de la maladie puisqu'une évolution clinique spontanément favorable ou un traitement aux corticoïdes se signalent par un abaissement progressif de l'action agglutinante du sérum. Dans une observation privilégiée (figure 3, malade (+)), le diagnostic de suspicion clinique, fondé sur des adénopathies hilaires, a précédé l'élévation des titres, qui ont passé de 1/20 à 1/2560 en 12 jours, puis se sont abaissés spontanément à 1/1280 après 3 mois. Un temps de latence paraît donc exister entre les manifestations initiales de la maladie et la détection d'anticorps circulants contre l'antigène de Kveim.

4. Dans les désordres d'origine inconnue chez lesquels la sarcoïdose a été évoquée dans le diagnostic différentiel (catégorie 4) la répartition des titres d'agglutination s'échelonne sur toute la gamme des dilutions. On peut présumer que le diagnostic de sarcoïdose était selon le cas erroné ou correct et que ce collectif doit grouper une proportion indéterminée de faux positifs, voire même de faux négatifs.

5. La manifestation isolée d'adénopathies disséminées, d'un érythème noueux, d'une fibrose pulmonaire ou d'une uvéite semble relever rarement d'une sarcoïdose au sens strict puisque dans les 84,2 % des cas recensés dans la catégorie 4 le titre d'agglutination est inférieur à 1/640, que l'affection ne soit encore qu'incomplètement systématisée ou que l'étiologie du trouble soit d'une autre origine. En outre, les 72 % des cas d'adénopathies hilaires, pour la plupart bilatérales et asymptomatiques, sont caractérisés par des titres inférieurs à 1/640. On est donc tenté de conclure avec une très grande probabilité que tous les syndromes d'adénopathies hilaires bilatérales (Bilateral Hilar Lymphadenopathy Syndrome, BHLS) ne sont pas d'origine sarcoïdienne.

6. Dans la 5ème catégorie, des hémagglutinations positives ou douteuses ont été trouvées dans une série d'affections : granulomatoses circonscrites ou généralisées, maladies lymphatiques, virales et immunitaires. Dans l'ensemble, ces affections sont précisément celles capables de donner lieu à des tests de Kveim faussement positifs (cf. première partie, III, 1). Deux bronchites chroniques, une hémochromatose et un cancer bronchique ont également présenté des agglutinations positives ou douteuses.

7. En considérant le collectif global de tous les malades et des témoins, soit 551 tests, les résultats faussement positifs des catégories 4 et 5 représentent les 8,15 %, les résultats douteux les 1,45 % des cas. En excluant les témoins, ces pourcentages sont respectivement de 10,4 et 1,85. Ces derniers chiffres donnent une image relativement pessimiste de la spécificité de la méthode puisqu'on ne peut jamais totalement exclure la coexistence de deux affections et qu'en outre une partie au moins des malades de la catégorie 4 devait réellement souffrir de sarcoïdose. A l'opposé, si l'on exclut les cas positifs et douteux de la catégorie 4, les réponses faussement positives de la catégorie 5 constituent les 5,1 %, les cas douteux les 1,15 % du total des malades. Il est donc vraisemblable que les pourcentages réels de faux positifs et de titres douteux en dehors de la sarcoïdose se situent

respectivement entre 5,1 - 10,4 et entre 1,15 - 1,85.

8. Parmi les témoins, on ne compte aucune agglutination faussement positive.

Les épreuves d'inhibition et d'épuisement des anticorps in vitro montrent que la méthode met en évidence de façon spécifique des anticorps agglutinants dirigés contre l'antigène de Kveim. Comme ce dernier est un extrait tissulaire, il est vraisemblable que les anticorps dont il provoque la formation consistent en réalité en un groupe d'anticorps dirigés contre un mélange d'antigènes plutôt qu'en un anticorps spécifique d'un antigène.

Les hémagglutinations pratiquées sur les fractions sériques ont montré que l'activité agglutinante appartient à la fraction 19S, soit probablement à des gamma-globulines dirigées contre l'antigène de Kveim. Cette hypothèse est étayée par la découverte que les anticorps dirigés contre la tuberculine PPD de la réaction de Middlebrook et Dubos (25, 33, 47) sont des gamma-globulines. Les titres d'agglutination particulièrement élevés observés chez les sarcoïdiens font penser qu'il pourrait s'agir de gamma-M-globulines. En outre on peut suspecter, dans les sérums de sarcoïdiens, la présence d'anticorps bloquant l'hémagglutination puisque les titres d'agglutination du sérum complet sont toujours nettement inférieurs à ceux de la fraction 19S correspondante (alors qu'au cours du fractionnement la concentration des fractions sériques n'est pas sensiblement modifiée); la fraction 7S pourrait par exemple contenir ces anticorps bloquants. Des épreuves sérologiques sont projetées pour tenter de démontrer la nature gamma-M des anticorps agglutinants et la présence éventuelle d'anticorps bloquants *.

A la lumière des données récentes de la littérature (cf. première partie, III, 1), la spécificité de la technique d'hémagglutination qui vient d'être décrite paraît comparable à celle de la réaction cutanée

* Nous remercions M. le Pr J.-C. Cerottini de l'aide qu'il nous a apportée dans l'interprétation de ces résultats et de sa collaboration dans les tests sérologiques complémentaires prévus.

de Kveim. Aussi vaut-il la peine de confronter ces deux épreuves à différents points de vue. Au plan des exigences scientifiques et contrairement à l'intradermo-réaction de Kveim, l'hémagglutination donne un résultat quantitatif et peut être répété aussi souvent qu'on le désire. Pour le clinicien, il est précieux d'obtenir une réponse dans les 24 heures plutôt qu'en 6 semaines. Le malade, lui, préfère certainement une ponction veineuse à une injection intradermique suivie d'une biopsie cutanée. Du point de vue pratique enfin, l'hémagglutination utilise 10'000 fois moins d'extrait antigénique et son prix de revient n'atteint pas les deux tiers de celui d'un test de Kveim traditionnel.

RESUME

La présence d'anticorps circulants dirigés contre l'extrait de Kveim a été démontrée dans la sarcoïdose active par hémagglutination. Dans 95 % des cas les titres ont été supérieurs à 1/1280 chez 178 sarcoïdiens et inférieurs à 1/80 chez 120 témoins. La variation des titres dans le temps a paru dépendre du degré d'activité de la maladie. L'hémagglutination a également été réalisée dans des maladies ayant certaines particularités en partage avec la sarcoïdose - localisation préférentielle dans certains tissus ou organes, population cellulaire - (147 cas : granulomatoses circonscrites ou généralisées, viroses, maladies lymphatiques et immunitaires) et au cours de désordres d'origine inconnue chez lesquels la sarcoïdose a été évoquée dans le diagnostic différentiel (106 cas : adénopathies hilaires ou disséminées, érythèmes noueux, fibroses pulmonaires interstitielles, uvéites). Sur 431 malades testés, on a relevé 10,4 % de réponses faussement positives (titres égaux ou supérieurs à 1/2560) et 1,85 % de cas douteux (titres égaux à 1/1280). Par fractionnement, on a pu démontrer que l'activité agglutinante du sérum de sarcoïdiens était plus intense dans la fraction 19S que dans les autres ou même le sérum complet. La technique d'hémagglutination décrite, bien que requérant beaucoup de rigueur, offre quelques avantages sur la cutiréaction proposée par Kveim voici plus de 30 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson, R., James, D.G., Peters, P.M., and Thomson, A.D. : The Kveim test in sarcoidosis. Lancet 1963/II, 650-653.
2. Arala-Chaves, M.P., Lebacq, E.G., and Heremans, J.F. : Fractionation of human leucocyte extracts transfering delayed hypersensitivity to tuberculin. Int. Arch. Allergy 31 : 353-365 (1967).
3. Arbesman, C.E., Rose, N.R., Zwi Kantor, S., and Beede, R.B. : Immunologic studies of ragweed-sensitive patients. I. Specificity and sensitivity of hemagglutination reactions. J. Allergy 31 : 317-332 (1960).
4. Aronson, J.D. : Tissue culture studies on the relation of the tuberculin reaction to anaphylaxis and the Arthus phenomenon. J. Immunol. 25 : 1-9 (1933).
5. Baccharach, T. : Sarcoidosis : a clinical review of 111 cases. Amer. Rev. Resp. Dis. 84 : 12-16 (1961).
6. Baram, P., and Mosko, M.M. : Chromatography of human tuberculin delayed type hypersensitivity transfer factor. J. Allergy 33 : 498-506 (1962).
7. Baram, P., Ynan, L., and Mosko, M.M. : Purification and characterization of transfer factor. J. Allergy 36 : 203-204 (1965).
8. Basset, F. : Le diagnostic histopathologique de la sarcoïdose. Bull. Soc. méd. Hôp., Paris 115 : 593-598 (1964).
9. Basset, G. : Les désordres humoraux dans la sarcoïdose. Bull. Soc. méd. Hôp., Paris 115 : 583-592 (1964).
10. Beaumont, P.M. : De ziekte van Besnier-Boeck en tuberculose (Boek drukkerij Helmond, Groningen 1957).
11. Becker, F.W., Krull, P., Deicher, H., and Kalden, J.R. : The direct migration inhibition test in sarcoidosis patients using a Kveim spleen antigen. Symposium européen de la sarcoïdose 1971, p. 43-44 (Hallwag, Bern 1972).
12. Becker, F.W., Krull, P., Deicher, H., and Kalden, J.R. : Leucocyte-migration test in sarcoidosis. Lancet 1972/I, 120-123.

13. Behrend, H., Deicher, H., und Hartl, W. : Ueber die Dissoziation der cellulären und humoralen Immunreaktionen bei Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 : 980-983 (1964).

14. Behrend, H., Rupec, M., und Deicher, H. : Zur Stellung des Kveim-Tests in der Diagnostik der Boeck'schen Sarkoidose. Med. Thorac. 24 : 129-144 (1967).

15. Behrend, H., und Rupec, M. : Zur Frage der Beeinflussbarkeit der Kveim-Reaktion. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 : 495-498 (1968).

16. Behrend, H., Havemann, K., und Rupec, M. : Die passive Uebertragung der Kveim-Reaktion mit Blutlymphocyten. Klin. Wschr. 18 : 1010-1011 (1968).

17. Bendixen, G., and Søborg, M. : A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular (delayed type) hypersensitivity in man. Danish med. Bull. 16 : 1-6 (1969).

18. Besnier, E. : Lupus pernio de la face; synovites fongueuses (scrofulo-tuberculeuses) symétriques des extrémités supérieures. Ann. Derm. Syph. 10 : 333-336 (1889).

19. Bickhardt, R., und Speer, A. : Zum Nachweis von Serumantikörpern gegen atypische Mykobakterien bei Sarkoidose. Prax. Pneumol. 20 : 601-605 (1966).

20. Bloch, B., p. 29, cité par Kalkoff, K.W., in Zur Geschichte der Sarcoidose. Internist, Berl. 8 : 289-293 (1969).

21. Boeck, C. : Multiple benign skin sarcoid. Norsk Mag Laegevid 14 : 1321-1334 (1889).

22. Bottger, D. : The blood picture in pulmonary sarcoidosis. Prognostic aspects. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 535-536 (Universita Karlova, Praha 1971).

23. Boyden, St. : The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. J. exp. Med. 93 : 107-120 (1951).

24. Bringel, C. : Relationship between sarcoidosis and collagen disease; preliminary report. Symposium européen de la sarcoïdose, Genève 1971, p. 34-35 (Hallwag, Bern 1972).

25. Brodhage, H. : Serumuntersuchungen bei Tuberkulösen mit der Hämagglutinationsreaktion und Electrophorese. Beitr. Klin. Tuberk. 107 : 494-511 (1952).

26. Brun, J., Revol. A., et Perrin-Fayolle, M. : Un nouveau test de la sarcoïdose gangliopulmonaire de BBS : le test à la métopirone. Sa valeur diagnostique et étiopathogénique. Poumon Coeur 20 : 1015-1030 (1964).

27. Brun, J., et Perrin-Fayolle, M. : Allergie tuberculinique et BCG dans la sarcoïdose. Bull. Soc. méd. Hôp., Paris 115 : 599-607 (1964).

28. Brun, J., Biot, N., Carraz, M., Veysseyre, C., Prevot, J., Perrin-Fayolle, M., et Traeger, J. : La lymphocytotoxicité du sérum et son évolution au cours de la sarcoïdose ganglio-pulmonaire. Lyon méd. 4 : 1-24 (1969).

29. Brun, J., Biot, N., Kofman, J., Perrin-Fayolle, M., et Dien, J.-C. : Le pouvoir lymphocytotoxique du sérum au cours de la sarcoïdose et de la tuberculose et ses corrélations avec les immunoglobulines. Rev. Tuberc. Pneumol. 35 : 617-630 (1971).

30. Brun, J., Biot, N., Kofman, J., et Perrin-Fayolle, M. : Immunoglobulines et lymphocytotoxicité du sérum au cours de la sarcoïdose ganglio-pulmonaire. Symposium européen de la sarcoïdose, Genève 1971, p. 45-48 (Hallwag, Bern 1972).

31. Buckley III, C.E., and Nagaya, H. : Immunologic alterations in lymphocytes, complement and immunoglobulins. Clin. Res. 13 : 285 (1965).

32. Buckley III, C.E., Nagaya, H., and Sieker, H.O. : Altered immunologic activity in sarcoidosis. Ann. intern. Med. 64 : 508-520 (1966).

33. Burrel, R.G., Rheins, M., and Birkeland, J.M. : Tuberculous antibodies demonstrated by agar diffusion. II. Further characterization of these antibodies and their distribution in human tuberculous sera. Amer. Tuberc. Pulm. Dis. 74 : 239-244 (1956).

34. Burrel, R.G.: Autoantibodies in pulmonary disease. Amer. Rev. Resp. Dis. 87 : 389-394 (1963).

35. Burrel, R.G., Wallace, J.P., and Andrews, Ch. E. : Lung antibodies in patients with pulmonary diseases, Amer. Rev. Resp. Dis. 89 : 697-706 (1964).

36. Caspary, E.A., and Field, E.J. : Lymphocyte sensitization in sarcoidosis. Brit. med. J. 1971/II, 143-145.

37. Celikoglu, S., Vieira, L.O.B.D., and Siltzbach, L.E. : Serum immunoglobulin levels in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 168-170 (Universita Karlova, Praha 1971).

38. Chapman, J.S. : Mycobacterial and mycotic antibodies in sera of patients with sarcoidosis : results of studies using agar double-diffusion technique. Ann. intern. Med. 55 : 918-924 (1961).

39. Chapman, J.S., and Buchanan, W. : A serological reaction associated with sarcoidosis. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 107 : 321-324 (1961).

40. Chapman, J.S., and Speight, M. : Further studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients. Acta med. scand. suppl. 425 : 61-67 (1964).

41. Chapman, J.S., and Speight, M. : Sequential study of mycobacterial antibodies in sarcoidosis serum. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 265-269 (Masson, Paris 1967).

42. Chapman, J.S., and Clark, J. : A study of globulins in sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966. p. 251 (Masson, Paris 1967).

43. Chapman, J.S., Baum, J., Clark, J., and Speight, M. : Mycobacterial antibodies in immunoglobulin IgA and IgM of patients with sarcoidosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 95 : 612-617 (1967).

44. Chase, M.W. : Delayed type hypersensitivity and the immunology of Hodgkin's disease with a parallel examination of sarcoidosis. Cancer Res. 26 : 1097-1120 (1966).

45. Chrétien, J., et Saltiel, J.C. : Memento immunologique de la sarcoïdose (Masson, Paris 1971).

46. Chusid, E.L., Shah, R., and Siltzbach, L.E. : Tuberculin sensitivity in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 139-143 (Universita Karlova, Praha 1971).

47. Cole, L.R., and Favour, C.B. : Correlations between plasma protein fractions, antibody titers, and the passive transfer of delayed and immediate cutaneous reactivity to tuberculin PPD and tuberculopolysaccharides. J. exp. Med. 101 : 391-420 (1955).

48. Coombs, R.R.A., Marks, J., and Bedford, D. : Specific mixt agglutination : mixt erythrocyte-platelet anti-globulin reaction for the detection of platelet antibodies. Brit. J. Haemat. 2 : 84-94 (1956).

49. Cowling, D.C., Quaglino, D., and Barret, P.K.M. : Effect of Kveim antigen and old tuberculin on lymphocytes in culture from sarcoid patients. Brit. med.J. 1964/I, 1481-1482.

50. Cummings, M.M., and Hudgins, P.C. : Chemical constituents of pine pollen and their possible relationship to saecoidosis. Amer. J. med. Sci. 236 : 311-317 (1958).

51. Curtis, G.H. : Cutaneus hypersensitivity due to Beryllium. A study of 13 cases. Arch. Derm. Syph. 64 : 470-482 (1951).

52. Curtis, G.H. : The diagnosis of Beryllium disease with special reference to the Patch test. Arch. Industr. Hyg. 19 : 150-153 (1959).

53. Daddi, G., et Gialdroni-Grassi, G. : Sur quelques aspects immunologiques de la sarcoïdose. Rev. Tuberc.,Paris 30 : 1033-1038 (1966).

54. Daddi, G., et Gialdroni-Grassi, G. : Etude sur l'anergie tuberculinique dans la sarcoïdose. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 302-307 (Masson, Paris 1967).

55. Daddi, D. : Immunologie de la sarcoïdose. Poumon Coeur 24 : 327-337 (1968).

56. Daddi, D., and Gialdroni-Grassi, G. : Further studies on serum proteins in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 165-167 (Universita Karlova, Praha 1971).

57. Danbolt, N. : On the skin test with sarcoid tissue suspension (Kveim's reaction). Acta derm.-vener. 31 : 184-193 (1951).

58. Daniel, T.M., and Schneider, G.W. : Positive Kveim tests in patients without sarcoidosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 86 : 98-99 (1962).

59. David, J.R., Al-Askari, S., Lawrence, H.S., and Thomas, L. : Delayed hypersensitivity in vitro : I. The specificity of inhibition of cell migration by antigens. J. Immunol. 93 : 264-273 (1964).

60. David, J.R., Lawrence, H.S., and Thomas, L. : Delayed hypersensitivity in vitro : II. Effect of sensitive cells on normal cells in the presence of antigens. J. Immunol. 93 : 274-278 (1964).

61. Dornetzhuber, V., Vagac, M., Bajan, A., and Dobrota, S. : Routine investigation of the Kveim-Nickerson reaction in sarcoidosis : a pathologist's point of view. Amer. Rev. Resp. Dis. 93 : 459-462 (1966).

62. Dorscheid, H.O. : Zur Diagnostik des Morbus Boeck. Mschr. Tuberk.-Bekämpf. 12 : 373-396 (1959).

63. Dujarric de la Rivière, R., et Kossovitch, N. : Recherches sur les groupes sanguins. Ann. Inst. Pasteur 45 : 107-153 (1930).

64. Elling, P., and Wanstrup, J. : Sarcoidosis. Immunochemical demonstration of immunoglobulin IgD in sarcoid lymph nodes. Acta Path. Microbiol. Scand. 77 : 326-328 (1969).

65. Elling, P., and Faber, V. : Antibodies against a subcellular (mitochondrial) fraction in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 206-208 (Universita Karlova, Praha 1971).

66. Epstein, W.L., and Mayock, R.L. : Induction of allergic contact dermatitis in patients with sarcoidosis. Proc. Soc. exp. Biol. Med., N.Y. 96 : 786-787 (1957).

67. Favez, G. : Association momentanée de sarcoïdose et de tuberculose respiratoires. Med. Thorac. 20 suppl. : 60-62 (1963).

68. Favez, G., et Hadorn, L. : Détection d'anticorps anti-médicaments dans le sang circulant. Note préliminaire. Path. Microbiol. 26 : 834-845 (1963).

69. Favez, G. : Anticorps circulants mis en évidence par hémagglutination passive indirecte à l'aide de l'haptène tuberculinique (PPD) dans la tuberculose évolutive chez l'homme. Schweiz. med. Wschr. 94 : 155-158 (1964).

70. Favez, G., Jéquier, S., and Vulliémoz, P. : Demonstration and discrimination of distinct circulating antibodies during active tuberculosis in man. Amer. Rev. Resp. Dis. 94 : 905-913 (1966).

71. Favez, G. : Distinct circulating antibodies demonstrated in tuberculous patients. Correlation between changes in the antibody contents of the serum and clinical evolution. Ann. N.Y. Acad. Sci. 154 : 128-132 (1968).

72. Favez, G., Fiorelli, G., and Magnenat, G. : Demonstration of circulating antibodies directed against the Casoni antigen during echinococciasis in man. Preliminary communication. Acta trop. 28 : 64-66 (1971).

73. Favez, G., and Leuenberger, Ph. : Circulating antibodies directed against Kveim antigen and a human spleen extract in sarcoidosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 104 : 599-601 (1972).

74. Favez, G., et Leuenberger, Ph. : Anticorps circulants dirigés contre un constituant d'origine lymphatique mis en évidence dans la sarcoïdose active. Schweiz. med. Wschr. 102 : 129-131 (1972).

75. Fazio, M., Minetto, E., Galli, E., e Prinotti, C. : Problemi immunologici legati alla sarcoidosi. Riv. Tuberc. 10 : 277-279 (1962).

76. Fleischer, B., p. 291, cité par Kalkoff, K.W., in Zur Geschichte der Sarkoidose. Internist, Berl. 8 : 289-293 (1969).

77. Fonty, P. : Analyses médicales (Le François, Paris 1960).

78. Friou, C.J. : A study of the cutaneous reactions to Oidiomycin, Tricophytin and Mumps skin test antigens in patients with sarcoidosis. Yale J. Biol. Med. 24 : 533-539 (1952).

79. Fröhlich, R. : Das Verhalten des Bluteiweissbildes im Ablauf der Sarkoidose. Schweiz. Z. Tuberk. 18 : 440-464 (1961).

80. Gangarosa, E.J., Inglefield, J.T., Thomas, C.G.A., and Morgan, H.R. : Studies on hypersensitivity of human tissues in vitro. I. Tuberculin hypersensitivity. J. exp. Med. 102 : 425-433 (1955).

81. Gentry, J.T., Nitowsky, H.M., and Michael, M.Jr. : Studies on the epidemiology of sarcoidosis in the U.S., the relationship to soil areas and to urban-rural residence. J. clin. Invest. 34 : 1839-1856 (1955).

82. George, M., and Vaughan, J.H. : In vitro cell migration as a model for delayed hypersensitivity. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 111 : 514-521 (1962).

83. Gernez-Rieux, Ch., et Tacquet, A. : Sur une réaction spécifique d'agglutination d'hématies sensibilisées et sur une application au diagnostic de la tuberculose. Bull. Acad. nat. Méd. 133 : 556-558 (1949).

84. Gernez-Rieux, Ch., et Tacquet, A. : Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnées dans la tuberculose. Progrès de l'exploration de la tuberculose (Karger, Basel/New York 1952).

85. Gilroy, J. : Kveim test. Brit. med. J. 1971/III, 369.

86. Girard, J.P., Poupon, M.F., Press, P., et Favez, G. : Effet du sérum de patients tuberculeux sur la transformation blastique de lymphocytes de sarcoïdose. Exposé au XI Int. Congr. Dis. Chest, Lausanne, August 3-7, 1970.

87. Girard, J.P., Press, P., and Poupon, M.F. : Culture of peripheral blood lymphocytes from sarcoidosis. I. Study on the mechanism responsible for the depression of delayed hypersensitivity. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 212-216 (Universita Karlova, Praha 1971).

88. Girard, J.P., Poupon, M.F., and Press, P. : Culture of peripheral blood lymphocytes from sarcoidosis; response to mitogenic factor. Int. Arch. Allergy 41 : 604-619 (1971).

89. Girard, J.P. : Etude in vitro de quelques propriétés de lymphocytes de sarcoïdoses. Symposium européen de la sarcoïdose,Genève 1971, p. 36-38 (Hallwag, Bern 1972).

90. Goldstein, G. : Sarcoid reaction associated with Phenylbutazone hypersensitivity. Ann. intern. Med. 59 : 97-100 (1963).

91. Goldstein, R.A., and Israel, H.L. : An assessment of serum proteins electrophoresis in sarcoidosis. Amer. J. med. Sci. 256 : 306-313 (1968).

92. Goldstein, R.A., Israel, H.L., and Rawnsley, H.M. : Effect of race and stage of disease on the serum immunoglobulins in sarcoidosis. J. amer. med. Ass. 208 : 1153-1155 (1969).

93. Greenberg, G., James, D.G., Feizi, J., and Bird, R. : Serum-proteins in sarcoidosis. Lancet 1964/II, 1313-1315.

94. Greenwood, R., Smellic, H., Barr, M., and Cunliffe, A.C. : Circulating antibodies in sarcoidosis. Brit. med. J. 1958/I, 1388-1389.

95. Hall, W.H., and Manion, R.E. : Hemagglutinins and hemolysing for erythrocytes sensitized with tuberculin in pulmonary tuberculosis. J. clin. Invest. 30 : 1542-1546 (1951).

96. Hardt, F., and Wanstrup, J. : Sarcoidosis. An in vitro Kveim reaction based on the leucocyte migration test. Acta path. microbiol. scand. 76 : 493-494 (1969).

97. Harrel, G.T., and Fischer, S. : Blood chemical changes in Boeck's sarcoid, with particular reference to proteins, calcium and phosphatase values. J. clin. Invest. 18 : 687-693 (1939).

98. Heerfordt, C.F. : Ueber eine Febris uveo-parotidea subchronica an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen cerebrospinalen Nerven kompliziert. Graefes Arch. Ophtal. 70 : 254 (1909).

99. Hirako, T.: Kveim test on sarcoidosis and some other diseases. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 214-216 (Masson, Paris 1967).

100. Hirsch, J.C., Cohn, Z.A., Morse, S.I., Schaedler, R.W., Siltzbach, L.E., Ellis, J.T., and Chase, M.W. : Evaluation of the Kveim reaction as a diagnostic test for sarcoidosis. New Engl. J. Med. 265 : 827-830 (1961).

101. Hirschhorn, K., Bach, F., Kolodny, R.L., Firschein, I.L., and Hashem, N. : Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes in vitro. Science 142 : 1185-1187 (1963).

102. Hirschhorn, K., Schreibmann, R.R., Bach, F.H., and Siltzbach, L.E. : In vitro studies of lymphocytes from patients with sarcoidosis and lymphoproliferative diseases. Lancet 1964/II, 842-843.

103. Hirshaut, Y., Glade, Ph., Octavio, L., Ainbender, E., Dvorak, B., and Siltzbach, L.E. : Sarcoidosis, another disease associated with serologic evidence for herpes-like virus infection. New Engl. J.Med. 283 : 502-506 (1970).

104. Hoffbrand, B. : Occurrence and significance of lymphopenia in sarcoidosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 98 : 107-110 (1968).

105. Hosoda, Y., and Chiba, Y. : The relationship of sarcoidosis to tuberculosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 271-274 (1964).

106. Hosoda, Y., Oka, H., Chiba, Y., and Kitamura, K. : Long-term observations on tuberculin sensitivity in sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 308-312 (Masson, Paris 1967).

107. Hoyle, C., Dawson, J., and Mather, G. : Skin sensitivity in sarcoidosis. Lancet 1954/II, 164-168.

108. Hunt, W.B. : Acute sarcoidosis in Caucasians. An immunological study. Clin. Res. 14 : 333 (1966).

109. Hurley, T.H., and Bartholomeusz, C.L. : The Kveim test. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 194-200 (Masson, Paris 1967).

110. Hurley, T.H., and Bartholomeusz, C.L. : The Kveim test in sarcoidosis. Med. J. Aust. 55 : 947-949 (1968).

111. Hutchinson, J. : Case of livid papillary psoriasis. Illustrations of clinical surgery, p. 42 (Churchill, London 1877).

112. Hutchinson, J. : Cases of Mortimer's malady (Lupus vulgaris multiplex non-ulcerous and non-serpiginous). Hutchinson's Arch. Surg. 9 : 307 and 315 (1898).

113. Ingestad, R., Tryding, N., and Nordén, A. : Serum proteins in sarcoidosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 46-47 (1964).

114. Israel, H.L., Sones, M., Stein, S.C., and Aronson, J.D. : BCG vaccination in sarcoidosis. Amer. Rev. Tuberc. 62 : 408-417 (1950).

115. Israel, H.L., Sones, M., Beerman, H., and Pastras, T. : Further study of Kveim reaction in sarcoidosis and tuberculosis. New Engl. J. Med. 259 : 365-369 (1958).

116. Israel, H.L., and Sones, M. : Sarcoidosis. Clinical observation on one hundred sixty cases. Arch. intern. Med. 102 : 766-776 (1958).

117. Israel, H.L., Patterson, J.R., and Smukler, N.M. : Latex fixation tests in sarcoidosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 40-42 (1964).

118. Israel, H.L., and Sones, M. : Immunologic defect in patients recovered from sarcoidosis. New Engl. J. Med. 273 : 1003-1006 (1965).

119. Israel, H.L., and Sones, M. : A study of bacillus Calmette-Guérin vaccination and the Kveim reaction. Ann. intern. Med. 64 : 87-91 (1966).

120. Israel, H.L., and Sones, M. : Sarcoidosis, tuberculosis and tuberculin anergy : a prospective study. Amer. Rev. Resp. Dis. 94 : 887-895 (1966).

121. Israel, H.L., and Sones, M. : The tuberculin reaction in patients recovered from sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 295-298 (Masson, Paris 1967).

122. Israel, H.L., and Goldstein, R.A. : Relation of Kveim-antigen reaction to lymphadenopathy. New Engl. J. Med. 284 : 345-349 (1971).

123. Jadassohn, J., cité par Beaumont, P.M. : De ziekte van Besnier-Boeck en tuberculose (Boek drukkerij Helmond, Groningen 1957).

124. James, D.G., and Pepys, J. : Tuberculin in aqueous and oily solution. Skin test reactions in normal subjects and in patients with sarcoidosis. Lancet 1956/I, 602-604.

125. James, D.G. : The early diagnosis of sarcoidosis. Postgrad. med. J. 34 : 240-244 (1958).

126. James, D.G. : Dermatological aspects of sarcoidosis. Quart. J. Med. 28 : 109-124 (1959).

127. James, D.G. : Immunological studies of sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 241-250 (Masson, Paris 1967).

128. James, D.G. : Immunologie de la sarcoïdose. Poumon Coeur 23 : 529-537 (1967).

129. James, D.G. : La sarcoïdosi : recenti progressi. Recenti Progr. Med. 47 : 21-31 (1969).

130. James, H., Sands, H., Palmer, P.P., Mayock, R., and Creger, W.P. : Evidence for serologic hyperreactivity in sarcoidosis. Amer. J. Med. 19 : 401-409 (1955).

131. Jarowzewicz, W., and Piotrowski, M. : The value of lymphocyte transformation test in diagnosis of sarcoidosis. Vth Intern. Conf sarcoidosis, Prague 1969, p. 456-458 (Universita Karlova, Praha 1971).

132. Jörgensen, G. : Sarkoidose und BCG-Impfungen. Praxis pneumol. 18 : 25-28 (1964).

133. Jüngling, O. : Ostitis tuberculosa multiplex cystica (eine eigenartige Form der Knochen Tuberkulose). Fortschr. Geb. Röntgenstr. 27 : 375 (1919-1921)

134. Kallings, L.O., and Löfgren, S. : The occurrence of natural antibodies in sarcoidosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 33-37 (1964).

135. Kane, S.P., and Nye, F.J. : E.B.-Virus antibody in Crohn's disease. Lancet 1971/I, 233.

136. Karlish, A.J. : Le diagnostic bronchoscopique de la sarcoïdose. Bronches 17 : 397-407 (1967).

137. Karlish, A.J., Cox, E.V., Hampson, F., and Hemsted, E.H. : Kveim test in Crohn's disease. Lancet 1970/II, 977-978.

138. Kass, J., Jackson, A., and Slavin, M. : Sarcoidosis : a hypersensitivity disease. Allergy 25 : 453-463 (1954).

139. Kennedy, W.P.U. : An evaluation of freeze-dried Kveim reagent. Brit. J. Dis. Chest 61 : 40-44 (1967).

140. Kenney, M., and Stone, D.J. : Objective evaluation of the Kveim test in a "double blind" study. Amer. Rev. Resp. Dis. 87 : 504-508 (1963).

141. Kienbock, R. : Zur radiographischen Anatomie und Klinik der syphilitischen Knochenerkrankungen an Extremitäten. Z. Heilk. Chir. 23 : 130 (1902).

142. Kissing, W., und Schawohl, P. : Die Bedeutung des Schirmbildverfahrens für die Früherkennung der Sarkoidose. Mschr. Lungenkr. Tuberk.-Bekämpt. 1968/II, 306-314.

143. Kohout, J. : Passive transfer of delayed type sensitivity in sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 287-290 (Masson, Paris 1967).

144. Kohout, J. : Immunological investigations in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 174-177 (Universita Karlova, Praha 1971).

145. Kohout, J. : Die Lymphocytenkultur bei der Sarkoidose. Pneumonologie 144 : 281-287 (1971).

146. Kooij, R. : The nature of the Kveim reaction. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 79-82 (1964).

147. Kooij, R., and van Waveren Hogervorst, J.W. : Immunological aspects of the Kveim reactions. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 172-175 (Masson, Paris 1967).

148. Kooij, R. : Specificity of the Kveim reaction in sarcoidosis. Dermatologica, Basel 135 : 42-45 (1967).

149. Kunkel, H.G., Simon, H.J., and Fudenberg, H. : Observations concerning positive serologic reactions for rheumatoid factor in certain patients with sarcoidosis and other hyperglobulinemic states. Arthritis Rheum. 1958/I, 289-296.

150. Kuznitzky, E., und Bittorf, A. : Boecksches Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. Münch. med. Wschr. 62 : 1349-1353 (1915).

151. Kveim, A. : En ny og specifik Kutan-reakjon ved Boecks sarcoid. Nord. Med. 9 : 169-172 (1941).

152. Langner, A., Moskalewska, K., and Proniewska, M. : Studies on the mechanism of lymphocyte transformation inhibition in sarcoidosis. Brit. J. Derm. 81 : 829-834 (1969).

153. Lawrence, H.S. : The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 71 : 516-522 (1949).

154. Lawrence, H.S. : Some biological and immunological properties of transfer factor, in Ciba Foundation Symposium in Cellular Aspects of Immunity, p. 243-271 (Little Brown, Boston 1960).

155. Lawrence, H.S., Al-Askari, S., David, J., Franklin, E.C., and Zweimann, B. : Transfer of immunological informations in humans with dialysates of leucocytes extracts. Trans. Ass. amer. Physiol. 76 : 84-91 (1963).

156. Lawrence, H.S., and Zweiman, B. : Transfer factor deficiency response. A mechanism of anergy in Boeck's sarcoid. Trans. Ass. amer. Physiol. 81 : 240-248 (1968).

157. Lebacq, E., Verhaegen, H., et Gyselen, A. : Le diagnostic de la sarcoïdose. Rev. belge Tuberc. 53 : 221-231 (1962).

158. Lebacq, E., et Verhaegen, H. : Transfert passif du test de Kveim à des sujets normaux au moyen de leucocytes de malades porteurs de sarcoïdose. Rev. franç. Et. clin. biol. 8 : 377-379 (1963).

159. Lebacq, E., and Verhaegen, H. : Passive transfer of the Kveim reaction to normal subjects by means of leucocytes of sarcoidosis patients. Int. Arch. Allergy 24 : 209-214 (1964).

160. Lebacq, E. : La sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann (Arscia, Bruxelles 1964).

161. Leider, M. : The Kveim test in sarcoidosis. J. invest. Derm. 10 : 377-387 (1948).

162. Lemming, R. : An attempt to analyze the tuberculin anergy in Schaumann's disease (Boeck's sarcoid) and uveo-parotid fever, by means of BCG vaccination. Acta med. scand. 103 : 400-429 (1940).

163. Lemming, R. : Development of Boeck's sarcoid at the place on the skin where a BCG vaccination had been made in a case of Schaumann's disease. Acta med. scand. 110 : 151-160 (1942).

164. Löfgren, S. : Erythema nodosum. Studies on etiology and pathogenesis of 186 adult cases. Acta med. scand. 124 suppl. 174 : 1-197 (1946).

165. Löfgren, S. : Primary pulmonary sarcoidosis, clinical course and prognosis. Acta med. scand. 145 : 424-431 (1953).

166. Löfgren, S. : Immunological and aetiological aspects of sarcoidosis. Acta tuberc. scand. suppl. 45 : 19-23 (1958).

167. Löfgren, S. : The relationship of sarcoidosis to tuberculosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 268-270 (1964).

168. Lomholt, S.W. : Sarcoid (Boeck) oder lymphogranulomatosis benigna Schaumann. Acta derm.-vener. 18 : 131-149 (1937).

169. Longcope, W.T., and Pierson, J.W. : Boeck's sarcoid (sarcoidosis). Bull. Johns Hopk. Hosp. 60 : 223-296 (1937).

170. Longcope, W.T., and Freiman, D.G. : A study of sarcoidosis, based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies, from the Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. Medicine 31 : 1-132 (1952).

171. McCuiston, C.F., and Hudgins, P.C. : Serum electrophoresis in sarcoidosis, tuberculosis and disease due to unclassified mycobacteria. Amer. Rev. Resp. Dis. 82 : 59-63 (1960).

172. Maini, R.M., Bryason, A.D.M., Wolstencraft, R.A., and Dumonde, D.C. : Lymphocytes mitogenic factor in man. Nature, Lond. 224 : 43-44 (1969).

173. Malloy, C.J., and Baxter, H. : Delayed cutaneous anergy with immediate hypersensitivity in diseases involving the reticulo-endothelial system. Canad. med. Ass. J. 82 : 1074-1077 (1960).

174. Mandi, L., und Kelemen, J. : Ueber spezielle Untersuchungsverfahren bei der Sarkoidose unter besonderen Berücksichtigung des Kveim-Tests. Mschr. Tuberk.-Bekämpf. 8 : 199-206 (1965).

175. Mandi, L., et Bacse, S. : Signification des investigations lymphographiques de la sarcoïdose endothoracique. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 698-705 (Masson, Paris 1967).

176. Mankiewicz, E., and Beland, J. : The role of mycobacteriophages and of cortisone in experimental tuberculosis and sarcoidosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 89 : 707-720 (1964).

177. Mankiewicz, E. : The relationship of sarcoidosis to anonymous bacteria. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 68-73 (1964).

178. Mankiewicz, E. : Le rôle des mycobactéries lysogènes dans l'étiologie de la sarcoïdose. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 487-495 (Masson, Paris 1967).

179. Massaro, D., Handler, A.E., Katz, S., and Young, R.C.Jr. : Excretion of hydroxyproline in patients with sarcoidosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 93 : 929-933 (1966).

180. Medawar, P.B., p. 504, in Cellular and humoral aspects of hypersensitive states. H.S. Lawrence Ed. (Howber, New York 1959).

181. Michael, M.Jr., Cole, R.M., Beeson, P.B., and Olson, B.J. : Sarcoidosis : preliminary report on a study of 350 cases with special reference to epidemiology. Amer. Rev. Tuberc. 62 : 403-407 (1950).

182. Middlebrook, G., and Dubos, R.J. : Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli. J. exp. Med. 88 : 521-528 (1948).

183. Miller, D.G. : Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias. Ann. intern. Med. 57 : 703-716 (1962).

184. Mitchell, D.N., Siltzbach, L.E., Sutherland, I., and d'Arcy Hart, P. : Some further observations on the Kveim test in relation to BCG vaccination and tuberculin sensitivity. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 154-161 (Masson, Paris 1967).

185. Mitchell, D.N., Cannon, P., Dyer, N.H., Hinson, K.F.W., and Willoughby, J.M.T. : The Kveim test in Crohn's disease. Lancet 1969/II, 571-573.

186. Mitchell, D.N., and Rees, R.J.W. : A transmissible agent from sarcoid tissue. Lancet 1969/II, 81-84.

187. Mitchell, D.N., and Rees, R.J.W. : Agent transmissible from Crohn's disease tissue. Lancet 1970/II, 168-171.

188. Mitchell, D.N., Cannon, P., Dyer, N.H., Hinson, K.F.W., and Willoughby, J.M.T. : Further observations on Kveim test in Crohn's disease. Lancet 1970/II, 496-498.

189. Mitchell, D.N., and Rees, R.J.W. : An attempt to demonstrate a transmissible agent from sarcoid tissue. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 76-80 (Universita Karlova, Praha 1971).

190. Moen, J.K., and Swift, H.F. : Tissue culture studies on bacterial hypersensitivity. I. Tuberculin sensitive tissues. J. exp. Med. 64 : 339-354 (1936).

191. Molina, Cl., Cheminat, J.C., Passemard, N., Dechambre, H., et Vannenville, G. : Intérêt de la lymphographie dans la sarcoïdose. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 704-708 (Masson, Paris 1967).

192. Motta, J. : Les sarcoïdes de la lèpre. Ann. Derm. Syph. 2 : 1180-1192 (1931).

193. Moyer, J.H., and Ackerman, A.J. : Sarcoidosis : a clinical and roentgenological study of twenty-eight cases. Amer. Rev. Tuberc. 61 : 299-322 (1950).

194. Müller, W., Wurm, K., und Franz, G. : Das Vorkommen einer dem "Rheumafaktor" analogen Serumsubstanz bei Sarkoidose (Morbus Boeck). Beitr. Klin. Tuberk. 124 : 462-470 (1961).

195. Mustakallio, K.K. : Immunoglobulins, haptoglobin and transferin in sarcoidosis in relation to patients'Kveim reactivity and stage of the disease. Ann. Med. intern. Fenn. 56 : 19-21 (1967).

196. Nelson, C.T. : Observations on the Kveim reaction in sarcoidosis of the American Negro. J. invest. Derm. 10 : 15-26 (1948).

197. Nelson, C.T., and Schwimmer, B. : The specificity of the Kveim reaction. J. invest. Derm. 28 : 55-61 (1957).

198. Nielsen, E.G. : Metyrapone test during gangliopulmonary sarcoidosis. Dis. Chest 53 : 722-725 (1968).

199. Niitu, Y., Horikawa, M., Hasegawa, S., Suetake, T., Kubota, H., and Komatsu, S. : An attempt to diagnose sarcoidosis in vitro. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 451-455 (Universita Karlova, Praha 1971).

200. Norberg, R. : Serum proteins and glucoproteins in sarcoidosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 43-45 (1964).

201. Norberg, R. : Studies in sarcoidosis. I. Serum proteins. Acta med. scand. 175 : 359-372 (1964).

202. Norberg, R. : The serum immunoglobulin levels in sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 261-264 (Masson, Paris 1967).

203. Norlin, M., Lindberg, J., and Kataoka, T. : Immunodiffusion analyses of sera from sarcoidosis patients. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 283-286 (Masson, Paris 1967).

204. Nowell, P.C. : Phytohaemeagglutinin : an initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. Cancer Res. 20 : 462-466 (1960).

205. Oreskes, I., and Siltzbach, L.E. : Changes in rheumatoid factor activity during the course of sarcoidosis. Amer. J. Med. 44 : 60-67 (1968).

206. Palmer, E.D. : Note on silent sarcoidosis of the gastric mucosa. J. Lab. Clin. Med. 52 : 231-234 (1958).

207. Patnode, R.A., Furra, D., and Carpenter, R.L. : Effect of Kveim antigen on leukocytes of sarcoid patients. J. invest. Derm. 45 : 65-77 (1965).

208. Patnode, R.A., Allin, R.C., and Carpenter, R.L. : Serum immunoglobulin levels in sarcoidosis. Amer. J. clin. Path. 45 : 398-401 (1966).

209. Pautrier, L.M. : Les lésions musculaires de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Ann. Derm. Syph. 10 : 87-91 (1939).

210. Pautrier, L.M. : Une nouvelle grande réticulo-endothéliose : la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (Masson, Paris 1940).

211. Pearmain, G., Lycette, R.A., and Fitzgerald, P.H. : Tuberculin induced mitosis in peripheral blood leukocytes. Lancet 1963/I, 637-638.

212. Pepys, J., Riddel, R.W., Citron, K.M., and Clayton, Y.M. : Precipitins against extracts of hay and moulds in the serum of patients with farmer's lung, aspergillosis, asthma and sarcoidosis. Thorax 17 : 366-374 (1962).

213. Pepys, J. : Les précipitines contre différents extraits mycobactériens et autres dans la sarcoïdose. J. franç. Méd. Chir. thor. 17 : 118 (1963).

214. Persellin, R.H., Baum, J., and Ziff, M. : Serum antibody response in sarcoidosis. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 121 : 638-641 (1966).

215. Piotrowski, M., Bartnik, W., Zych, P., et Jaroszewicz, W. : Le test de Kveim et la transformation blastique des lymphocytes dans la maladie de Crohn. Symposium européen de la sarcoïdose, Genève 1971, p. 32-33 (Hallwag, Bern 1972).

216. Porter, H.M. : The demonstration of delayed-type reactivity in congenital agammaglobulinemia. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64 : 932-936 (1957).

217. Putkonen, T. : Ueber die Intrakutanreaktion von Kveim bei Lymphogranulomatosis benigna. Acta derm.-vener. 23 suppl. 10 : 1-194 (1943).

218. Quinn, E.L., Bunch, D.C., and Yagle, E.M. : The mumps skin test and complement fixation test as a diagnostic aid in sarcoidosis. J. invest. Derm. 24 : 595-598 (1955).

219. Racoveanu, C., Dancesco, I., et Berceanu, St. : Quelques observations sur les anticorps antipoumon dans la sarcoïdose pulmonaire. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 291-293 (Masson, Paris 1967).

220. Rankin, J., Kobayashi, M., Barbee, R.A., and Dickie, H.A. : Pulmonary granulomatoses due to inhaled organic antigens. Med. Clin. N. Amer. 51 : 459-482 (1967).

221. Refvem, O. : The pathogenesis of Boeck's disease (sarcoidosis). Acta med. scand. suppl. 294 (1954).

222. Reid, J.D. : Use of Kveim test in diagnosis of sarcoidosis. New Zeald med. J. 55 : 275-277 (1956).

223. Reisner, D. : Boeck's sarcoid and systemic sarcoidosis (Besnier-Boeck-Schaumann disease). A study of 35 cases. Amer. Rev. Tuberc. 49 : 289-307 (1944).

224. Rich, A.R., and Lewis, M.R. : The nature of allergy in tuberculosis as revealed by tissue culture studies. Bull. Johns Hopk. Hosp. 50 : 115-131 (1932).

225. Richter, M., and Naspitz, C.K. : The variation in response of human peripheral blood lymphocytes to phytohemagglutinin in vitro. Int. Arch. Allergy 32 : 288-293 (1967).

226. Ricker, W., and Clark, M. : Sarcoidosis : a clinicopathologic review of 300 cases including twenty two autopsies. Amer. J. clin. Path. 19 : 725-749 (1949).

227. Rogers, F.J., and Haserick, J.R. : Sarcoidosis and the Kveim reaction. J. invest. Derm. 23 : 389-406 (1954).

228. Rosenthal, S.R. : Pathological and experimental studies of Boeck's sarcoid. Amer. Rev. Tuberc. 60 : 236-248 (1949).

229. Rostenberg, A.Jr. : Etiologic and immunologic concepts regarding sarcoidosis. Arch. Derm. Syph. 64 : 385-406 (1951).

230. Rothman, U., and Liden, S. : Isolation of a lymphoid-cell protein with relation to delayed hypersensitivity. Nature, Lond. 208 : 389-390 (1965).

231. Rudberg-Roos, I. : The course and prognosis of sarcoidosis as observed in 296 cases. Acta tuberc. pneumol. scand. 41 suppl. 51 (1962).

232. Salvesen, H.A. : The sarcoid of Boeck, a disease of importance to internal medicine. Acta med. scand. 86 : 127-151 (1935).

233. Sands, J.H., Palmer, P.P., Mayock, R.L., and Creger, W.P. : Evidence for serologic hyperreactivity in sarcoidosis. Amer. J. Med. 19 : 401-409 (1955).

234. Sauer, H., Zimmer, S., und Kühnert, M. : Zytologische Untersuchungen des Sputums bei Morbus Boeck. Z. Tuberk. 129 : 379-384 (1968).

235. Scadding, J.G. : The relation between sarcoidosis and tuberculosis. Bull. Un. int. Tuberc. 32 : 574-581 (1962).

236. Scadding, J.G. : The relationship of sarcoidosis to tuberculosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 266-267 (1964).

237. Scadding, J.G. : Sarcoidosis (Eyre and Spottiswoode, London 1967).

238. Schaumann, J. : Sur le lupus pernio (Kungl. Boktryckeriet, P.A. Norstedt, Stockholm 1934).

239. Schaumann, J. : Lymphogranulomatosis benigna in the light of prolonged clinical observations and autopsy findings. Brit. J. Derm. 48 : 399-446 (1936).

240. Schaumann, J. : On the nature of certain peculiar corpuscules present in tissue of lymphogranulomatosis benigna. Acta med. scand. 106 : 239-251 (1941).

241. Schier, W.W., Roth, A., Ostroff, G., and Schrift, M.H. : Hodgkin's disease and immunity. Amer. J. Med. 20 : 94-99 (1956).

242. Schmidt, M. : Immunologische Befunde bei Sarkoidose. Internist, Berl. 10 : 373-376 (1969).

243. Schultz, K.H. : Zur Immunologie der Sarkoidose. Arch. klin. exp. Derm. 227 : 54-63 (1966).

244. Schweiger, O., and Mandi, L. : Effect of Kveim substance on the respiration of circulating leukocytes of patients suffering from pulmonary sarcoidosis or other lung disease. Amer. Rev. Resp. Dis. 96 : 1064-1066 (1967).

245. Schweiger, O. : Biologic activity of circulating leukocytes in sarcoidosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 101 : 600-607 (1970).

246. Seal, R.M.E., Hapke, E.J., Thomas, G.O., Meek, J.C., and Hayes, M. : The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. Thorax 23 : 469-489 (1968).

247. Seeberg, G. : Tuberculin sensitivity in lymphogranulomatosis benigna studied with depot tuberculin. Acta derm.-vener. 31 : 426-434 (1951).

248. Seibert, F.B., and Nelson, J.W. : Electrophoresis of serum. Serum proteins in tuberculosis and other chronic diseases. Amer. Rev. Tuberc. 47 : 66-77 (1943).

249. Selroos, O. : In vitro cultured lymphocytes in sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. inter., Paris 1966, p. 275-279 (Masson, Paris 1967).

250. Sheffer, A.L., Ruddy, S., and Israel, H.L. : Serum complement levels in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1966, p. 195-197 (Universita Karlova, Praha 1971).

251. Shelley, W.B., and Hurley, H.J. : The allergic origin of zirconium deodorant granulomas. Brit. J. Derm. 70 : 74-101 (1958).

252. Shelton, T.G., Cherrie, A.L., and Harden, K.A. : Blood and sarcoidosis. I. Paper electrophoresis of the serum proteins. J. nat. med. Ass. N.Y. 58 : 99-101 (1966).

253. Siltzbach, L.E., and Ehrlich, J.E. : The Nickerson-Kveim reaction in sarcoidosis. Amer. J. Med. 16 : 790-803 (1954).

254. Siltzbach, L.E. : The Kveim test in sarcoidosis : a study of 750 patients. J. amer. med. Ass. 178 : 476-482 (1961).

255. Siltzbach, L.E. : The Kveim test in sarcoidosis. Amer. J. Med. 30 : 495-501 (1961).

256. Siltzbach, L.E. : Current status of the Nickerson-Kveim reaction. Amer. Rev. Resp. Dis. 84 : 89-93 (1961).

257. Siltzbach, L.E. : An international Kveim test study. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 178-190 (1964).

258. Siltzbach, L.E. : Significance and specificity of the Kveim reaction. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 74-78 (1964).

259. Siltzbach, L.E. : Current thoughts on the epidemiology and aetiology of sarcoidosis. Amer. J. Med. 39 : 361-368 (1965).

260. Siltzbach, L.E. : An international Kveim test study (1960-1966). La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 201-213 (Masson, Paris 1967).

261. Siltzbach, L.E. : Conceps of sarcoidosis in the light of the Kveim reaction. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 129-140 (Masson, Paris 1967).

262. Siltzbach, L.E. : Aspects cliniques et expérimentaux du test de Kveim dans la sarcoïdose. Poumon Coeur 23 : 499-527 (1967).

263. Siltzbach, L.E., Glade, P.R., Hirshaut, Y., Veira, L.O.B.D., Celikoglu, I.S., and Hirschhorn, K. : In vitro stimulation of peripheral lymphocytes in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 217-220 (Universita Karlova, Praha 1971).

264. Šimeček, C. : Zytologische Untersuchungen der intrathorakalen Lymphknoten in der klinischen Diagnostik. Prax. Pneumol. 23 : 231-235 (1959).

265. Šimeček, C. : Considérations immunologiques dans la sarcoïdose endothoracique. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 280-282 (Masson, Paris 1967).

266. Šimeček, C., Ostadal, O., Kubasta, M., Dusek, J., und Jezdinska, V. : Die diagnostische Bedeutung des Nadelbiopsie der Leber bei Sarkoidose der intrathorakalen Lymphknoten. Respiration, Basel 26 : 356-358 (1969).

267. Šimeček, C., Zavazal, V., Sach, J., and Kulich, V. : Serum protein and serum complement in sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 188-194 (Universita Karlova, Praha 1971).

268. Snyder, G.B. : The fate of skin homografts in patients with sarcoidosis. Bull. Johns Hopk. Hosp. 115 : 81-91 (1964).

269. Søborg, M., and Bendixen, G. : Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity. Acta med. scand. 181 : 247-255 (1967).

270. Søborg, M. : In vitro migration of peripheral human leucocytes in cellular hypersensitivity. Acta med. scand. 184 : 135-139 (1968).

271. Sokal, J.E., and Primikirios, N. : The delayed skin test in Hodgkin's disease and lymphosarcoma. Effect of disease activity. Cancer 14 : 597-607 (1961).

272. Sommer, E. : Primary and secondary anergy in sarcoidosis. Acta med. scand. 176 suppl. 425 : 195-197 (1964).

273. Sones, M., and Israel, H.L. : Altered immunologic reactions in sarcoidosis. Ann. intern. Med. 40 : 260-268 (1954).

274. Sones, M., Israel, H.L., Krein, R., and Beerman, H. : Kveim test in sarcoidosis and tuberculosis. Preliminary report. J. invest. Derm. 24 : 353-364 (1955).

275. Sones, M., and Israel, H.L. : Results of BCG vaccination in Offspring of patients with sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 299-301 (Masson, Paris 1967).

276. Spina, G., Miggiano, V., Salvati, F., e Gramiccioni, E. : Aspetti immunologici in soggetti sarcoïdotici studiati in colture di linfociti. Riv. ital. Tuberc. 16 : 364-372 (1968).

277. Stojan, B., Müller, W., Wurm, K., und Tariverdin, M.T. : Beitrag zu immunologischen Befunden und Enzymaktivitäten im Serum bei Patienten mit Sarkoidose. Symposium européen de la sarcoïdose, Genève 1971, p. 39-41 (Hallwag, Bern 1972).

278. Tilgren, J., p. 291, cité par Kalkoff, K.W., in Zur Geschichte der Sarkoidose. Internist, Berl. 8 : 289-293 (1969).

279. Topilsky, M., Siltzbach, L.E., Williams, M., and Glade, P.R. : Lymphocyte response in sarcoidosis. Lancet 1972/I, 117-120.

280. Toraude, Lab. : Examens de laboratoire en pratique médicale courante. (Solipro, Paris 1958).

281. Turiaf, J., et Brun, J. : La sarcoïdose endothoracique de Besnier-Boeck-Schaumann (Expansion Scientifique franç., Paris 1955).

282. Turiaf, J., Basset, F., Battesti, J.P., et Jeanjean, Y. : La réaction de Kveim. Vie méd. Enquête 48 : 1805-1816 (1967).

283. Turiaf, J. : Anergie cutanée à la tuberculine et test de Kveim dans la sarcoïdose. Bull. Acad. nat. Méd. 152 : 91-99 (1968).

284. Turiaf, J., Battesti, J.P., et Menault, M. : Anergie tuberculinique, test de Kveim et immunoglobulines sériques dans la sarcoïdose. Poumon Coeur 24 : 625-645 (1968).

285. Turkington, R.W., and Buckley, C.E. : Macrocryoglobulinemia and sarcoidosis. Amer. J. Med. 40 : 156-164 (1966).

286. Uehlinger, E. : Die pathologische Anatomie des Morbus Boeck. Beitr. Klin. Tuberk. 114 : 17-45 (1955).

287. Urbach, F., Sones, M., and Israel, H.L. : Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with sarcoidosis. New Engl. J. Med. 247 : 794-797 (1952).

288. Verrier-Jones, J., and Pearson, J.E.G. : Correlation of DNCB response and clinical activity in patients with sarcoidosis. Vth Intern. Conf. Sarcoidosis, Prague 1969, p. 160-161 (Universita Karlova, Praha 1971).

289. Vulliémoz, P., Favez, G., et Jéquier, S. : Recherche d'anticorps circulants spécifiques des antigènes protéinique, lipidique et polyosidique du bacille de Koch dans la tuberculose évolutive. Helv. med. Acta 31 : 473-477 (1964).

290. Wade, H.W. : Leprosy and sarcoid. The Kveim test in leprosy patients and contacts. J. invest. Derm. 17 : 337-347 (1951).

291. Waksman, B.H. : Autoimmunisation and the lesions of auto-immunity. Medicine 41 : 93-142 (1962).

292. Wanstrup, J. : Cellular and immunological reactions in sarcoid tissue with a view to the morphogenesis of granuloma formation. Scand. J. resp. Dis. suppl. 65 : 243-250 (1968).

293. Wanstrup, J., and Elling, P. : Immunochemistry of sarcoidosis. Acta path. microbiol. scand. 73 : 37-48 (1968).

294. Wendel, H., Friemel, H., und Brock, J. : Immunoelectrophoretische Untersuchungen bei Tuberkulose- und Sarkoidoseerkrankungen der Lungen. Z. ges. inn. Med. 24 : 269-272 (1969).

295. Williams, R.H., and Nickerson, D.A. : Skin reactions in sarcoid. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 33 : 403-411 (1935).

296. Willoughby, J.M.T., and Mitchell, D.N. : In vitro inhibition of leucocyte migration in Crohn's disease by a sarcoid spleen suspension. Brit. med. J. 1971/III, 155-157.

297. Wolbach, S.B. : A new type of cell inclusion, not parasitic, associated with disseminated granulomatous lesions. J. Med. Res. 24 : 243 (1911).

298. Zierski, M. : Diagnostic value of the Kveim test in sarcoidosis. La sarcoïdose, Rapp. IVe Conf. intern., Paris 1966, p. 227-228 (Masson, Paris 1967).

ANTICORPS CIRCULANTS CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM

SARCOIDOSES CERTAINES

76 cas

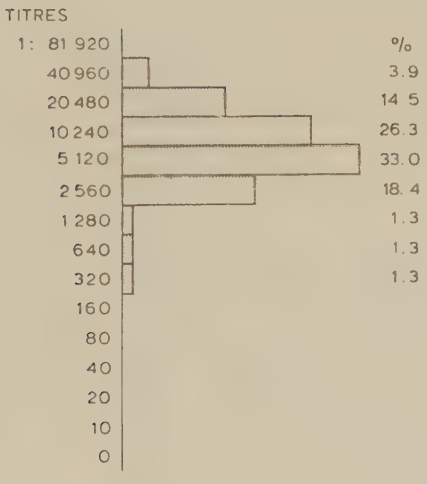

Fig. 1

ANTICORPS CIRCULANTS CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM

SARCOIDOSES PROBABLES

102 cas

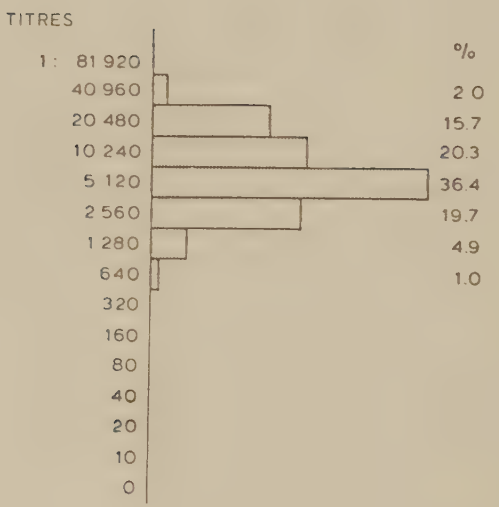

Fig. 2

ANTICORPS CIRCULANTS CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM

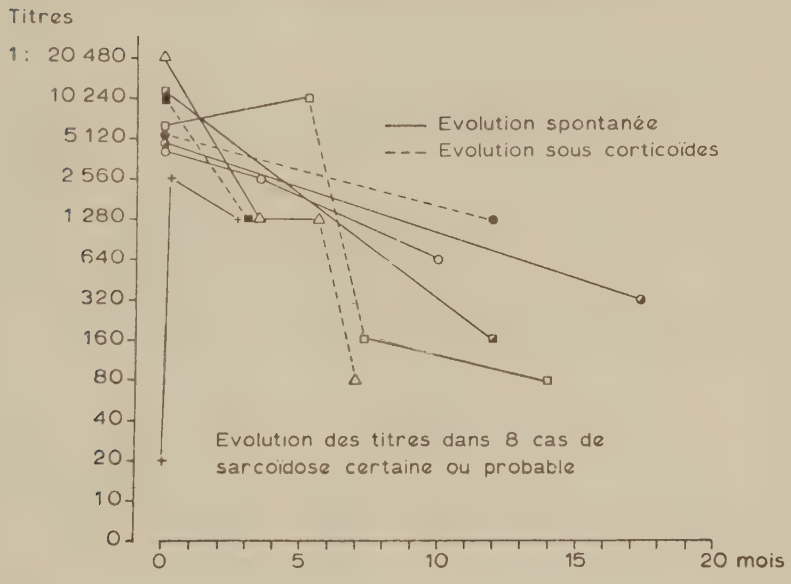

Fig. 3

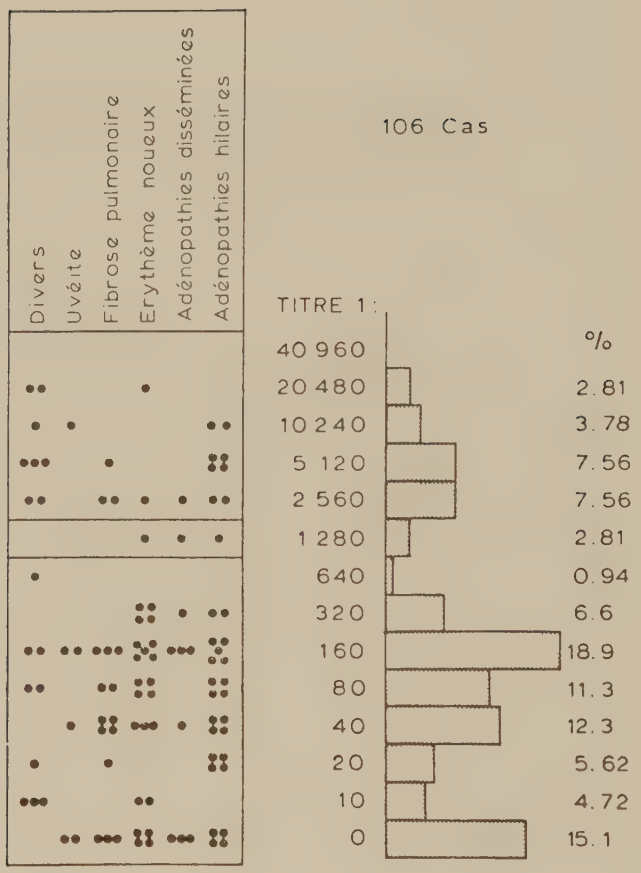
Divers
Uvéite
Fibrose pulmonaire
Erythème noueux
Adénopathies disséminées
Adénopathies hilaires
106 Cas
TITRE 1:
%
40 960
20 480
10 240
5 120
2 560
1 280
640
320
160
80
40
20
10
0
2.81
3.78
7.56
7.56
2.81
0.94
6.6
18.9
11.3
12.3
5.62
4.72
15.1

Fig. 4

ANTICORPS CIRCULANTS CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM

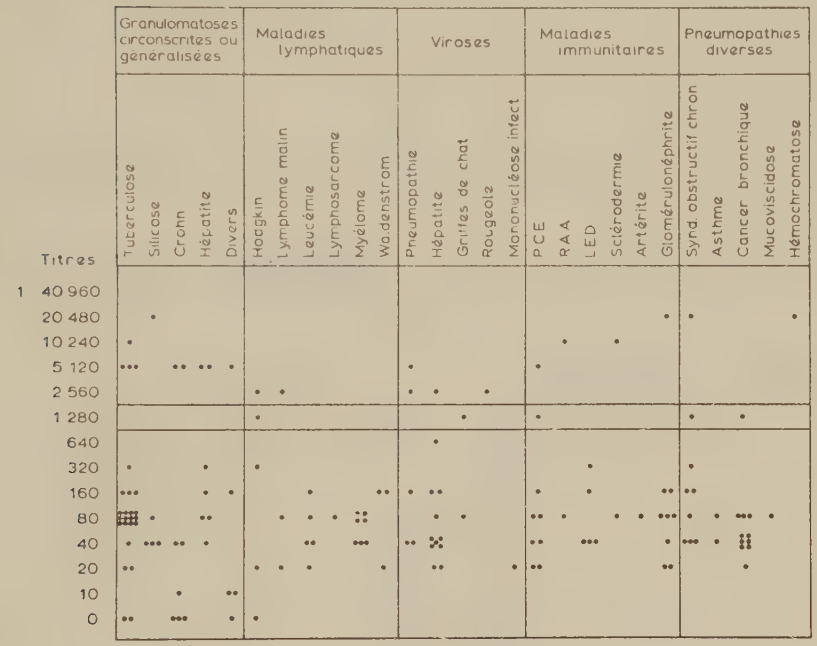

Fig 5b.

147 cas

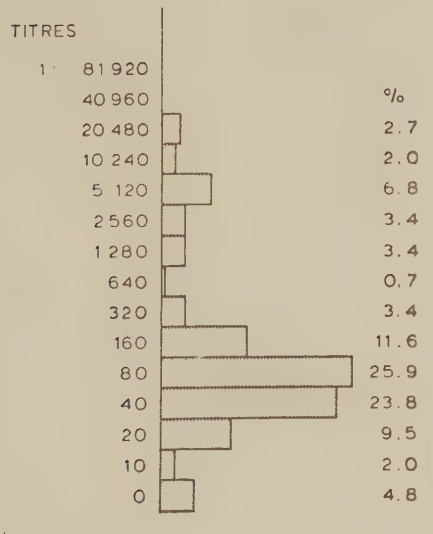

Fig. 5b

ANTICORPS CIRCULANTS CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM

TEMOINS

120 cas

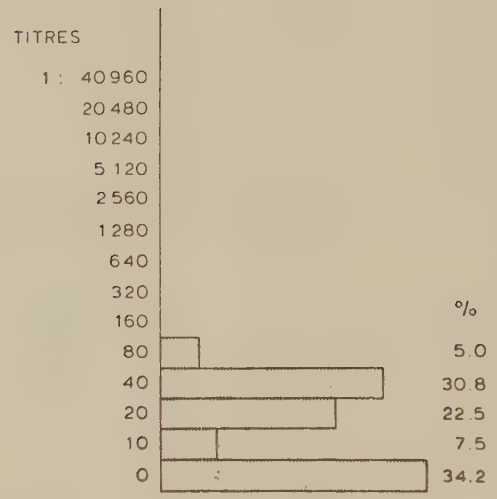

Fig. 6

ANTICORPS CIRCULANTS CONTRE L'ANTIGENE DE KVEIM

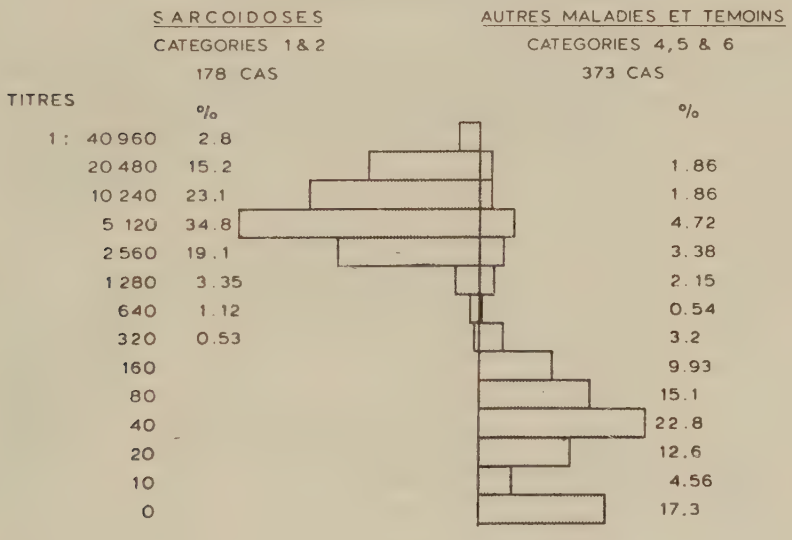

Fig. 7

S O M M A I R E

Page

PREMIERE PARTIE : Revue de la littérature concernant certains aspects de la sarcoïdose 2

I. HISTORIQUE 3

II. DEFINITION 5

III. METHODES DIAGNOSTIQUES 6

1. Test de Kveim 6
2. Examens anatomo-pathologiques 10
3. Protéines sériques 12
4. Activité antituberculinique du sérum sarcoïdien 16
5. Lymphocytotoxicité (LCT) du sérum sarcoïdien 17
6. Lyse leucocytaire induite par l'antigène de Kveim 17
7. Transfert passif à l'animal de l'hypersensibilité à la tuberculine 18
8. Immunochimie du granulome sarcoïdien 18
9. Excrétion urinaire d'hydroxyproline 18
10. Activité enzymatique de la collagène-peptidase 19
11. Test à la métopyrone 19
12. Cytologie des expectorations 19
13. Méthodes radiologiques 20

IV. ETUDE DES DESORDRES IMMUNITAIRES 20

1. Introduction 20
2. Immunité de type immédiat 21
3. Immunité de type retardé 23

A. Cuti-réaction à la tuberculine 23

a. Réaction proprement dite 23
b. Essais de transfert passif à l'homme 25
c. Effets de la vaccination au BCG 27
d. Effets de la simultanéité passagère de la tuberculose et de la sarcoïdose 28

B. Hypersensibilité de type retardé vis-à-vis d'autres antigènes 29
C. Rejet des homogreffes 30
D. Etude du comportement des leucocytes in vivo : leucocytes circulants 31
E. Etude du comportement des leucocytes in vitro 31
a. Mesures de la consommation d'oxygène des leucocytes 31
b. Tests de migration leucocytaire 32
c. Transformation lymphoblastique 34
4. Conclusion 38
DEUXIEME PARTIE : Observations personnelles, anticorps dirigés contre l'antigène de Kveim mis en évidence dans le sang circulant de malades atteints de sarcoïdose active 39
INTRODUCTION 40
METHODE 41
Epreuves complémentaires 44
Choix des malades 45
RESULTATS 46
DISCUSSION 48
RESUME 52
BIBLIOGRAPHIE 53
FIGURES 77